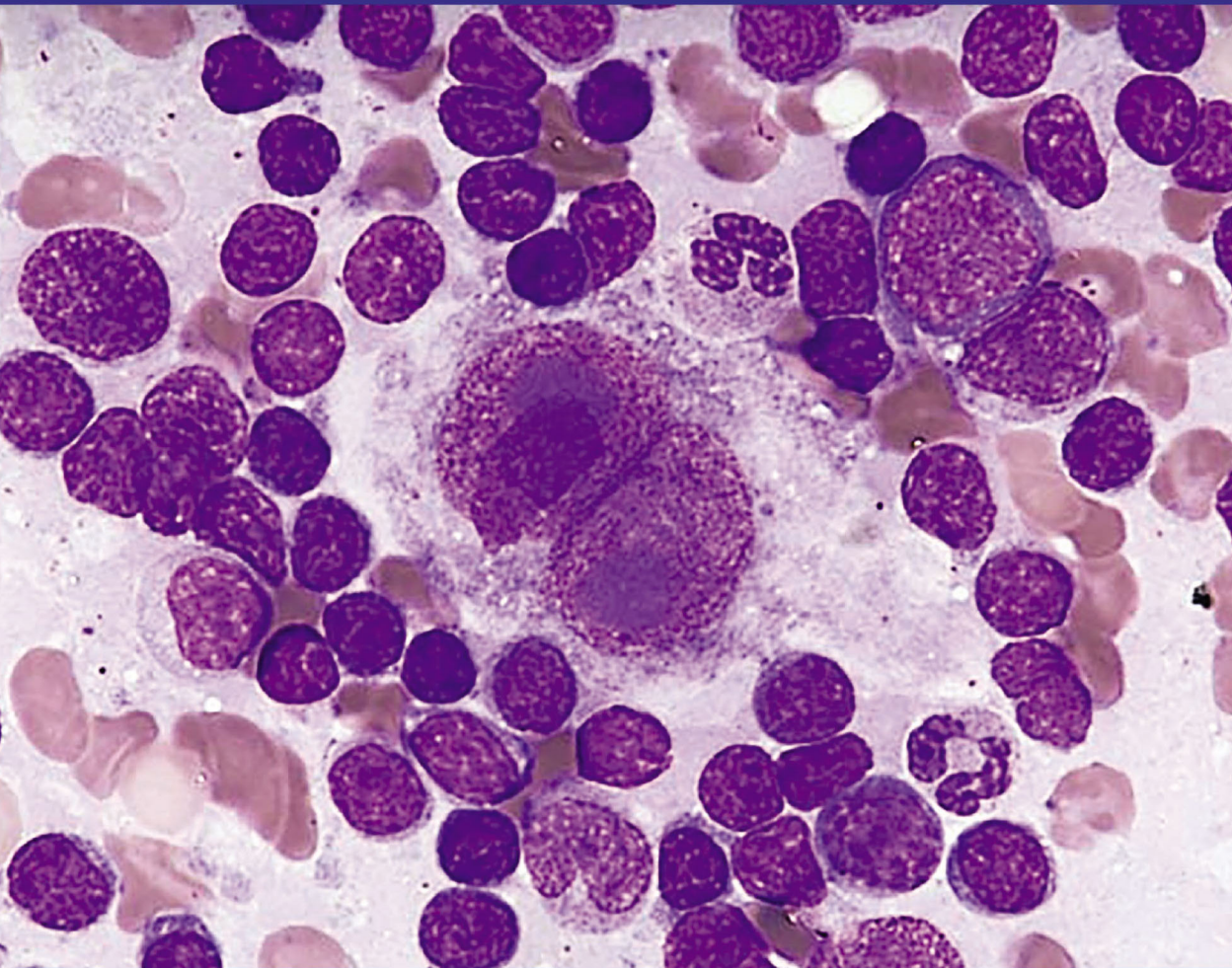


Н.Ю. ПОЛОНСКАЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЦИТОЛОГИЯ

Практическое руководство



практическая медицина

УДК 616-091.8-618(075.8)

ББК 57.1:52.5я73

П52

Полонская Н.Ю.

П52 Клиническая цитология : Практическое руководство / Н.Ю. Полонская. — М.: Практическая медицина, 2018. — 144 с. : цв. ил.

ISBN 978-5-98811-502-1

В книге «Клиническая цитология» представлены основы цитологической диагностики, базирующиеся на изучении структуры и функции клеток в норме, при реактивных и патологических процессах. Большое внимание уделено онкоцитологии с элементами канцерогенеза. В книге подробно изложен метод проведения цитологического исследования с формулированием цитологического диагностического заключения. Большое место занимает исключительно важный раздел — профилактическая цитология, в частности цервикальная цитология.

Настоящая книга может стать настольной книгой цитопатолога, как начинающего специалиста, так и имеющего профессиональный опыт.

Для цитопатологов, патологоанатомов, врачей клинической лабораторной диагностики, онкологов.

УДК 616-091.8-618(075.8)

ББК 57.1:52.5я73

Научно-практическое издание

Полонская Наталья Юрьевна

КЛИНИЧЕСКАЯ ЦИТОЛОГИЯ

Практическое руководство

Главный редактор *канд. мед. наук Д.Д. Проценко*

Редактор *Т.Е. Федосова*

Макет, верстка *Э.Ф. Гулямова*

Корректор *И.Ф. Козлова*

Подписано в печать 25.05.2018.

Формат 70×90¹/₁₆.

Объем 9,0 п. л./10 а. л.

Бумага мелованная.

Печать офсетная.

Тираж 1500 экз. Заказ

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

практическая МЕДИЦИНА

115446, Москва, Каширское ш., 23, стр. 5

Тел. +7(495)981-91-03

E-mail: medprint@mail.ru — редакция

opt@medprint.ru — реализация

Отпечатано в соответствии с предоставленными материалами в ООО «ИПК Парето-Принт»,
170546, Тверская область, Промышленная зона Боровлево-1, комплекс № 3А, www.pareto-print.ru

ISBN 978-5-98811-502-1

© Полонская Н.Ю., 2018

© Оформление. ООО ИД «Практическая медицина», 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ	5
ПРЕДИСЛОВИЕ	6
ВВЕДЕНИЕ	8
Глава 1. ОСНОВЫ ОБЩЕЙ ЦИТОЛОГИИ	11
1.1. Патоморфологические основы метода.....	11
1.2. Строение клетки.....	13
1.3. Функции клетки	17
Глава 2. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ И ВИДЫ ТКАНИ	22
2.1. Эпителиальная ткань.....	22
2.2. Соединительная ткань.....	26
2.3. Мышечная ткань.....	32
2.4. Нервная ткань.....	33
Глава 3. ЦИТОЛОГИЯ ОБЩЕПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ	36
3.1. Воспаление	36
3.2. Регенерация.....	41
3.3. Дистрофия	43
3.4. Дисплазия	44
Глава 4. ОПУХОЛИ	46
4.1. Морфологическая атипия опухоли	46
4.2. Классификация опухолей.....	51
4.3. Лучевой патоморфоз опухолей	52
Глава 5. ТЕХНОЛОГИЯ И АЛГОРИТМ ВЫПОЛНЕНИЯ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	57
5.1. Методология цитологического исследования	57
5.2. Аналитический принцип метода	58
5.3. Характер и способы получения материала для цитологического исследования.....	58
5.4. Маркировка, доставка и регистрация материала	62
5.5. Техника приготовления мазков	63
5.6. Фиксация и окрашивание цитологических препаратов	64
5.7. Правила и алгоритм микроскопии цитологического препарата	64
5.8. Оценка результатов и выдача цитологического заключения.....	67

Глава 6. ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ЦИТОЛОГИЯ	70
6.1. Морфофункциональная характеристика влагалища и шейки матки	70
6.2. Цитологический метод в диагностике заболеваний шейки матки	72
6.3. Состояние плоского эпителия слизистой оболочки шейки матки при физиологических процессах.....	79
6.4. Цитокольпоскопические сопоставления	86
6.5. Цитологическая диагностика воспалительных процессов экзо- и эндоцервикса.....	90
6.6. Доброкачественные изменения и заболевания шейки матки	96
6.7. Дисплазия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия.....	106
6.8. Основные гистологические формы рака шейки матки	112
6.9. Классификации в цервикальной цитологии	116
6.10. Цитологические исследования мазков с шейки матки для контроля за проводимым лечением	120
Глава 7. ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ.....	122
7.1. Основные стратегии профилактики	122
7.2. Актуальные вопросы скрининга в Российской Федерации.....	125
7.3. Методы цитологического скрининга	129
ЛИТЕРАТУРА.....	142

1.1. Патоморфологические основы метода

В основе цитологической диагностики лежит наука о клетке — цитология. Можно с уверенностью утверждать, что успехи в разработке многих важных проблем медицины во многом зависят от уровня развития цитологии. Такие важнейшие практические клинические проблемы, как злокачественный рост, терапевтический патоморфоз и многие другие процессы, нельзя разрабатывать без углубленного цитологического анализа.

Клетка — основная элементарная единица живого, вместе с тем клетку нельзя рассматривать изолированно, т.к. это один из уровней организации в ряду «организм — система — орган — ткань — клетка» (рис. 1.1).

Цитологическая диагностика базируется на изучении как отдельных клеток, так и клеток в составе ткани (в цитологических препаратах это скопления, пласты, комплексы, фрагменты ткани), а также неклеточной субстанции (межуточное вещество, продукты секреции) в норме и при различных реактивных и патологических процессах.

На современном этапе развития КЦ использует достижения эмбриологии, теоретической цитологии, нормальной и патологической гистологии, онкологии и других дисциплин и имеет своей целью распознавание состояний и патологических процессов. При дифференциальной цитологической диагностике определяют разно-

образные виды патологических изменений: воспалительные, реактивные, пролиферативные, предраковые поражения, доброкачественные или злокачественные опухоли. Тем не менее основное направление КЦ — это прежде всего ранняя и своевременная диагностика новообразований. При этом следует подчеркнуть, что полноценный онкологический диагноз всегда является морфологическим. Нередко достигнуть высоких результатов можно использованием обоих методов морфологической диагностики: гистологического и цитологического.

В силу возможностей получения материала, характера поражения ткани, иногда локализации процесса ЦИ в ряде случаев может быть первоначальным морфологическим методом, подтверждающим клинический диагноз, верифицирующим заболевание или определяющим направление диагностического поиска (например, мокрота, пунктат образования, выпот серозной полости).

Если ранняя КЦ была представлена преимущественно эксфолиативной цитологией (исследование жидкостей — экссудаты, промывные воды; выделений — мокрота, моча; мазков с шейки матки, с поверхности опухоли), то в настоящее время преобладает пункционная цитология. В основном материал для исследования получают посредством пункции опухолевых образований тонкой иглой под контролем ультразвука, рентгена, компьютерной томографии. Значительную долю исследований в современ-

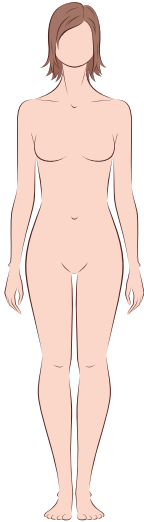


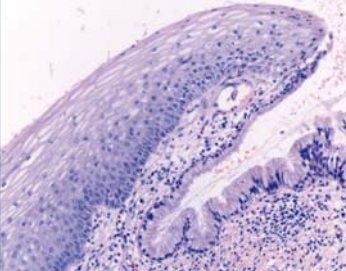
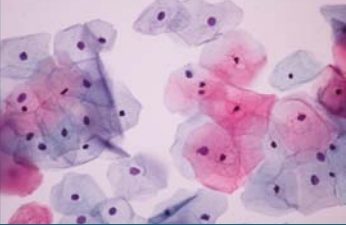
<p>ОРГАНИЗМ</p>		<p>АНАТОМИЯ</p>
<p>СИСТЕМА (репродуктивная)</p>		
<p>ОРГАН (шейка матки)</p>		
<p>ТКАНЬ</p>		<p>ГИСТОЛОГИЯ</p>
<p>КЛЕТКА</p>		<p>ЦИТОЛОГИЯ</p>

Рис. 1.1. Уровни организации ряда «организм — система — орган — ткань — клетка»

ной КЦ составляют исследования мазков с кусочков, полученных при трепанобиопсии, мазков-отпечатков с операционного и биопсийного материалов, мазков щеточкой и соскобов при эндоскопических исследованиях.

В последние годы диагностическая цитология — наиболее быстро развивающийся раздел патоморфологии. Основное диагностическое направление КЦ — онкоцитология.

Роль морфологических исследований при диагностике опухолей неуклонно возрастает. Лишь детальная морфологическая характеристика новообразования может полностью удовлетворить клиницистов и дать возможность более обоснованно выбрать метод лечения (хирургический, лучевой, химиотерапевтический или их комбинации). Только ЦИ может дать наиболее полную и детальную морфологическую характеристику клеточной структуры новообразования.

В настоящее время эффективность цитологической диагностики в клинической практике не вызывает сомнений. Цитологический анализ позволяет оценить характер и степень выраженности пролиферации эпителия, выделяя группу дисплазий, и на этой основе формировать группы «повышенного риска развития рака». Цитологическое исследование позволяет наблюдать непосредственно за характером клеточных изменений эпителия у лиц групп «повышенного риска», что фактически невозможно с помощью других морфологических методов.

При выявлении рака начальных стадий ЦИ имеет несравненные преимущества перед другими методами. Развитие эндоскопической техники, ультразвуковых методов исследования в немалой степени способствовало широкому внедрению ЦИ в диагностику новообразований практически из всех тканей организма, в том числе и из внутренних органов, ранее недоступных внеоперационному морфологическому анализу. Цитологический метод имеет преимущества при диагностике рака желудка, легкого, мочевого пузыря и других органов

при отсутствии признаков, обнаруживаемых клиническими, лучевыми и эндоскопическими методами.

Весь опыт существования и постоянного совершенствования КЦ показывает, что ЦИ позволяет с достаточно высокой достоверностью не только констатировать наличие злокачественного новообразования, но и в большинстве случаев определить гистогенез (происхождение, тканевую принадлежность) и степень дифференцировки опухоли. Последнее весьма важно для клиници, т.к. известно, что чувствительность к различным химио- и лучевым воздействиям во многом определяется степенью дифференцировки новообразований. Кроме того, уровень дифференцировки опухоли может быть использован в качестве довольно значимого прогностического показателя.

В профилактической медицине ЦИ имеет несравненные преимущества перед другими методами в силу объективности обнаружения ранних изменений в клеточных элементах на доклинических или начальных стадиях патологического процесса, что определяет эффект профилактики.

В частности, ЦИ мазков шейки матки (Пап-тест) — основа скрининга рака шейки матки во всем мире. Пап-тест позволил снизить показатели смертности от рака шейки матки на 70% в тех странах, где введены программы скрининга.

1.2. Строение клетки

Клетка — основная элементарная единица живого, которая поддерживает и воспроизводит всю систему в целом, обладает способностью приспосабливаться к условиям среды, видоизменяться и реагировать на различные факторы раздражения. В зависимости от функции, предназначенной природой, клетки формируют ткани, а ткани — органы.

Клеточная теория состоит из трех основных положений:

1. Жизнь существует только в форме клеток. Организмы состоят из клеток, представляющих собой ту основную единицу,

через которую осуществляются поглощение, превращение, депонирование и использование вещества и энергии и в которой хранится, перерабатывается и реализуется биологическая информация.

2. В основе непрерывности жизни лежит клетка, т.е. клетка может возникнуть только из предсуществующей клетки.
3. Согласно клеточной теории существует взаимозависимость между структурой и функцией клетки.

Клетка живых организмов имеет довольно сложную организацию, каждый компонент которой выполняет определенную функцию (рис. 1.2). Клетка окружена *мембраной*, а примерно в ее центре располагается *ядро*. В ядре различают следующие структурные элементы:

- тонкую наружную ядерную мембрану;
- нуклеоплазму — неокрашенное или слабоокрашенное вещество, заполняющее ядро;

- хроматин — компактные массы нитевидного характера, окрашивающиеся основными красителями;
- кариосомы (хромоцентры) — частицы вещества, аналогичные хроматину, но более мелкие и расположенные между ними;
- ядрышки — сферические тела, часто крупные, единичные или множественные, подобные кариосомам; в отличие от хроматина ядрышки ацидофильны.

Чаще всего ядро имеет округлую форму. В некоторых клетках оно отнесено к периферии и может иметь форму линзы (например, в секретирующих клетках, где цитоплазма заполнена секретом), в других — неправильную многолопастную (в моноцитах, нейтрофильных лейкоцитах).

Любое ядро, какова бы ни была его форма, отделено от цитоплазмы двойной мембраной — так называемой ядерной оболочкой. Ядерная оболочка отсутствует лишь в течение короткого времени — в период

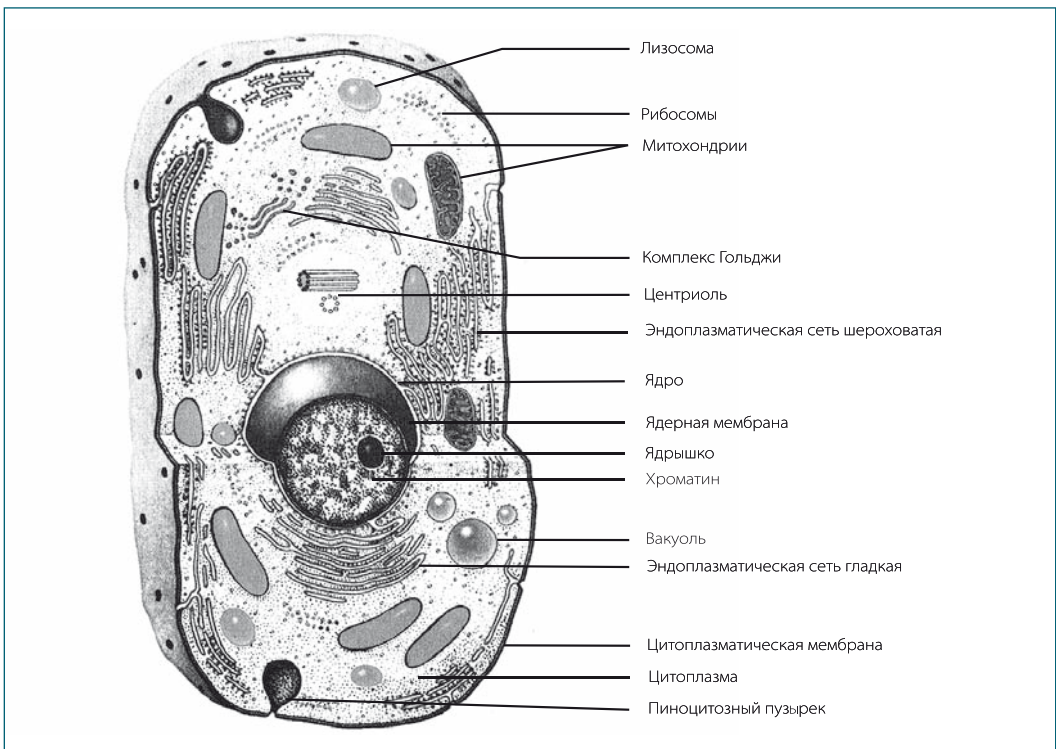


Рис. 1.2. Строение клетки

деления клетки. Между двумя мембранами ядерной оболочки находится перинуклеарное пространство, ширина которого варьирует. Наружная мембрана ядерной оболочки часто переходит, не прерываясь, в мембраны эндоплазматической сети. Нередко она покрыта рибосомами. В ядерной оболочке находятся поры, в стенках которых внутренняя мембрана, не прерываясь, переходит в наружную.

Ядро после фиксации в кислой среде легко окрашивается основными красителями. При этом в нем выявляется сеть тонких нитей, значительная часть которых примыкает к внутренней мембране ядра. Между тонкими нитями располагаются более плотные массы окрашенного материала. Тонкие нити состоят из эухроматина, а плотные массы — из гетерохроматина. Именно хроматин в результате конденсации и сжатия во время клеточного деления превращается в тельца, которые называют хромосомами. Число, размер и форма хромосом характерны для каждого биологического вида. Хроматин, точнее содержащаяся в нем ДНК, окрашивается также весьма характерным образом при использовании реакции Фельгена. Определяя спектрофотометрически содержание красителя в расчете на одно ядро, можно показать, что количество ДНК, приходящееся на ядро, постоянно для каждого биологического вида.

В ядре, помимо хроматина, находится еще особое плотное тельце — так называемое *ядрышко* (их может быть несколько). Оно прикреплено к определенному участку одной из хромосом, который формируется под влиянием ядрышка, поэтому этот участок называется организатором ядрышка.

Под его контролем синтезируется нуклеиновокислотная часть материала ядрышка, а затем этот материал организуется в плотное тельце. В процессе клеточного деления ядрышко исчезает, а затем вновь появляется.

Тип ядрышка зависит от типа клетки и ее метаболического состояния: более крупные и плотные характерны для клеток, отличающихся высокой активностью (т.е.

для интенсивно делящихся эмбриональных клеток), и для клеток, синтезирующих белок. Ядрышки хорошо выражены и встречаются в большом количестве лишь в ядрах клеток, обладающих большой потенциальной способностью к развитию и способных к митозу, тогда как в высокоспециализированных и не способных к митозу клетках ядрышки чаще одиночные и небольшого размера. В клетках реактивно-измененных тканей количество и размер ядрышек значительно увеличиваются.

Ядрышко никогда не имеет мембраны. В нем содержится большое количество РНК, что связано с процессом синтеза белка. Однако в отличие от ДНК хроматина, количество которой остается всегда постоянным, количество РНК ядрышка подвержено значительным колебаниям.

Роль ядрышка главным образом заключается в его связи с белковым синтезом цитоплазмы. Это подтверждено множеством фактов: наличием крупных ядрышек в эмбриональных клетках, уменьшением количества ядрышек во время голодания и возрастом — после его прекращения. При выработке РНК ядра и ее переходе в цитоплазму в форме транспортной РНК ядрышко служит посредником и местом накопления РНК. Это накопление, однако, не является необходимым, поэтому понятно, почему в клетках, активно синтезирующих белки, ядрышки отсутствуют. Таким образом, накопление РНК ядрышком носит вспомогательную функцию.

Несмотря на то что ядрышко своим происхождением обязано хромосомам, оно не связано с ними функционально и, таким образом, не играет роли в передаче наследственной информации.

Выявлены три главных типа мембранных структур:

- очень тонкие — внутренние мембраны митохондрий;
- более толстые — мембраны комплекса Гольджи;
- еще более толстые — плазматическая мембрана, окружающая зимогенные гранулы.

Функциональная роль внутриклеточных мембран сложна и, вероятно, многообразна. Они составляют прочную основу для обеспечения разделения функций разных отделов клетки. Кроме того, установлено, что мембраны способны и к другой важной функции: они осуществляют транспорт ионов и электронов и вместе с ними энергии. Поддерживая обмен веществ, мембраны отбирают и локализуют продукты этого обмена, играя важную роль в его регуляции. Транспорт энергии по мембранам связан, разумеется, с транспортом молекул, содержащих макроэнергетические фосфатные связи.

Клетку можно рассматривать как совокупность макромолекулярного комплекса, состоящего из *цитоплазмы* и *периферического барьера* (клеточной поверхности). Поверхность клетки состоит из трех основных элементов:

- поверхностной части — кортикального слоя цитоплазмы, или эктоплазмы;
- липидной плазматической мембраны;
- наружного микроскопического слоя — микроокружения.

Эктоплазма с внутренней стороны по направлению к центру клетки нечетко граничит с собственной цитоплазмой (эндоплазмой), а также с многочисленными содержащимися в ней органеллами (гранулами, митохондриями, эндоплазматической сетью, комплексом Гольджи и др.).

Кортикальная зона клетки чаще всего состоит из светлой гиалоплазмы, почти не содержащей органеллы, и представляется более вязкой и ригидной по сравнению с более жидкой и подвижной эндоплазмой.

С наружной стороны *плазматической мембраны* находится морфологически нечеткая зона, имеющая, однако, большое физиологическое значение, — это адсорбционный слой, или окружающая непосредственно клетку микросреда.

На ничтожно малых участках поверхность клетки выглядит плоской. Строение остальной ее части зависит от функций, которые выполняет данная часть. Неровности клеточной поверхности классифицируются на достаточно четкие группы: ундулирую-

щие мембраны; псевдоподии; пузыри и пузырьки «вскипания»; нитевидные цитоплазматические выросты; микроворсинки; вуали и мембраны. Жгутики и реснички относятся к особой категории выростов. Микроворсинки можно сравнить со специализированной структурой — щеточной каемкой в клетках мочевых путей и кишечного эпителия.

Митохондрии представляют собой липопротеиновые образования. Их наружная оболочка состоит из двух плотных мембран, разделенных более светлым пространством. От внутренней мембраны оболочки отходят внутренние складки — *кристы*, или гребни, которые образуют внутри митохондрии более или менее плотные перегородки, чаще поперечные или косые. Число и расположение крист очень изменчиво. Они имеют двойные стенки и светлое пространство, непосредственно сообщаемое с пространством, расположенным между двумя мембранными оболочками. Это пространство обособлено от собственной полости митохондрий.

В функциональном отношении митохондрии можно рассматривать как клеточную энергетическую систему, способную одновременно дышать и фосфорилировать. Митохондрии, кроме того, принимают участие в самой разнообразной функциональной деятельности: секреции; накоплении жира, гликогена; тех изменениях, которые вызваны влиянием пищи (в печени); резорбции (в почках); общем обмене веществ.

Рост клетки связан с продукцией белка, образование которого обеспечивается особой системой *рибосом*, функционирование которой играет важную роль в жизни клеток. Рибосомы по виду представляют собой электронно-плотные сферические образования, состоящие, по-видимому, из белковой оболочки из нуклеиновой кислоты, окружающей ядро. На поверхности рибосом осуществляется синтез белков. Рибосомы выявляются в виде скоплений — «розеток», «кружков» более или менее спирально извитых нитей. Эти агрегаты получили название полирибосом. По всей вероятности, синтез белков связан не с изолированными рибосомами, а с их комплексами.

В эмбриональных дифференцирующих клетках в цитоплазматическом матриксе обнаружено множество свободных рибосом. Чем быстрее рост клетки, тем больше свободных рибосом, в особенности в тех клетках, которые не секретируют белки; в секретирующих клетках большинство рибосом фиксировано на мембранах.

Эндоплазматическая сеть — это обширная система пузырьков, микроканалцев и полостей (цистерн), крайне разнообразных с морфологической точки зрения, вместе с тем обладающая простой строгой правильной структурой. Она представляет собой единую систему, всегда присутствующую в клетке. Значение эндоплазматической сети существенно изменяется в зависимости от физиологических условий.

В разных клетках элементы эндоплазматической сети очень разнообразны — это весьма динамичная система. К внешней поверхности эндоплазматической сети могут прилегать рибосомы. Структуры этого типа относят к шероховатым, в отличие от лишенных рибосом гладких структур. Шероховатые структуры чередуются с гладкими участками. Количество прилегающих рибосом может быть различным, в зависимости от этого шероховатые участки имеют большую или меньшую протяженность.

Эндоплазматическая сеть выполняет в основном две функции: передвижение и циркуляция материала в клетке и более или менее временное накопление выработанных продуктов. Эти функции сочетаются с другими сторонами клеточной деятельности, такими как выработка белковых или углеводных материалов.

Лизосомы — цитоплазматические структуры, содержащие несколько гидролитических ферментов, от действия которых сама клетка защищена ограничивающей мембраной. Лизосомы начинают функционировать, когда в клетку поступают вещества в результате фаго- или пиноцитоза. Они сливаются с мембраной, окружающей заглоченный материал, и их гидролитические ферменты активно воздействуют на субстрат, который следует переваривать.

Физиология лизосом затрагивает всю совокупность процессов распада, которые могут возникать в цитоплазматических структурах как в норме, так и при патологии вне зависимости от того, вызваны ли патологические явления эндогенными (аутофагия) или экзогенными (фагоцитоз) факторами.

Центросфера представляет собой не столько «орган» с отчетливыми границами, сколько специальную область клетки, существующую вне митоза. Установлено, что образующая центросферу не ограниченная мембраной цитоплазма оказывается более или менее плотной, способной деформировать ядро. Центросфера не содержит ни митохондрий, ни рибосом, ни элементов эндоплазматической сети. В ее центре обычно находится едва видимая плотная точка — центриоль. Центриоли участвуют в митозе и подобны структурам, расположенным у основания ресничек и жгутиков.

Комплекс Гольджи — это околядерная сетка, восстанавливающая соли серебра при импрегнации. Иногда этот комплекс выглядит в виде палочек или дисков. Комплекс Гольджи состоит из трех структурных элементов: системы уплощенных и гладких двойных мембран; разного рода маленьких пузырьков; нескольких крупных вакуолей, образующих зону расширения. Он связан с обменными функциями, касающимися секреторной активности.

1.3. Функции клетки

В жизни клетки отчетливо различают два периода: *интерфазу*, или отдых от митоза, и *митоз* (деление клетки).

Митоз

Митоз — одно из центральных явлений жизни. В нем соединены два отчетливо различных процесса: предшествующий митозу и необходимый для него синтез ДНК и митоз в собственном смысле слова. Синтез ДНК может протекать независимо от митоза, но тогда клетка становится полиплоидной. Полиплоидию можно наблюдать при злокачественном росте, когда клеточная

пролиферация выходит из-под генетического контроля. Митоз способствует сохранению диплоидности клеток. Возможность полиплоидии заложена в интерфазе.

Ядро связано с процессом деления клетки, т.к. он состоит из деления ядра, или карิโอкинеза, и деления цитоплазмы, или цитокинеза. Кардио- и цитокинез тесно связаны между собой. В делении ядра участвуют два вида структур. К первой группе относятся структуры, связанные с цитоплазмой, которые образуют ахроматиновый аппарат митоза (его элементы окрашены слабее). Вторая группа структур связана с основным элементом ядра — хроматином. Он образует хроматиновую структуру митоза, основу которой составляют хромосомы, содержащие самое важное составляющее ядра — ДНК.

В процессе митоза ядро сначала становится зернистым, а затем теряет свои границы, как бы исчезая в цитоплазме. На его месте появляются движущиеся гранулы, затем их движение приостанавливается, и они группируются в своего рода пластинку. Цитоплазма ориентируется с обеих сторон этой пластинки: она как бы иррадирует из двух точек, расположенных на двух полюсах клетки, до пластинки, находящейся между этими центрами иррадиации. Затем пластинка распадается на короткие нити, ко-

торые быстро распределяются в две противоположные группы. Вокруг каждой из этих групп появляется мембрана. Так образуются два дочерних ядра. С этого момента в клетке появляется более или менее выраженная бороздка и начинается ее экваториальное деление на две части, которые изолируются друг от друга в виде дочерних клеток, постепенно принимающих характер нормальных элементов.

Митоз последовательно подразделяется на следующие периоды: интерфазу, профазу, метафазу, анафазу, телофазу (рис. 1.3).

Одна из особенностей деления животных клеток состоит в создании структуры, называемой звездой. Ее образуют микротрубочки, расходящиеся в виде лучей от центрального участка — центросомы. По мере того как парные центриоли расходятся, между ними протягиваются микротрубоччатые веретена и в конечном счете образуется двухполюсное веретено со звездой на каждом полюсе.

Митоз — лишь часть цикла размножения клеток. Во время интерфазы (периода между концом телофазы и началом профазы) осуществляется вся подготовка к митозу и цитокинезу. Для того чтобы размеры клетки оставались достаточно постоянными, в период между двумя делениями ядро

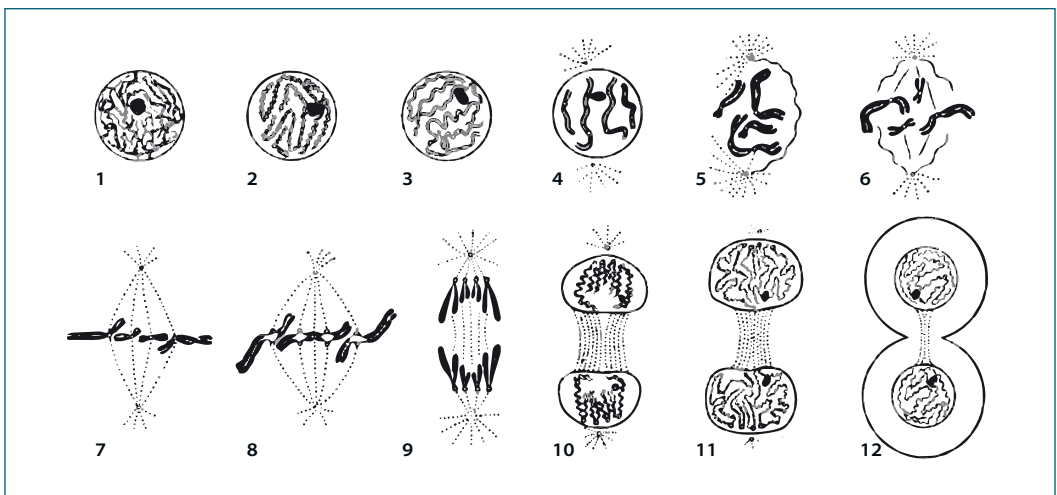


Рис. 1.3. Митоз:

1 — интерфаза; **2–4** — профазы; **5–8** — метафаза; **9, 10** — анафаза; **11, 12** — телофаза

и цитоплазма должны расти. Для этого необходим синтез входящих в состав клетки веществ, которые должны быть распределены между дочерними клетками. Во время интерфазы происходит точная репликация ядерной ДНК и связанная с этим редупликация хромосом, в процессе которой вместо одной хроматиды возникают две хроматиды.

Синтез ДНК происходит не на всем протяжении интерфазы, а занимает лишь определенный интервал, называемый S-периодом (от слова «синтез»). Промежуток времени между окончанием телофазы и началом синтеза ДНК называют G_1 -периодом, а промежуток между завершением синтеза ДНК и наступлением профазы — G_2 -периодом.

Продолжительность всего клеточного цикла (рис. 1.4) и составляющих его периодов (G_1 , S, G_2 и M (от слова «митоз»)) варьирует для клеток разного типа. Ее можно определить с помощью радиоавтографии с использованием тимидина.

В периоде G_1 наблюдается рост клетки, главным образом за счет накопления клеточных белков. В S-периоде происходит удвоение количества ДНК. В S-периоде соответственно возрастанию уровня ДНК увеличивается уровень РНК. В постсинтетическом (премитотическом) периоде активно

синтезируется РНК, необходимая для митоза. В конце G_2 -периода синтез РНК резко снижается и полностью прекращается во время митоза.

Постоянное число хромосом у каждого биологического вида сохраняется из поколения в поколение. И следовательно, виды с половым размножением гаметы (общий термин, применяемый для обозначения половой клетки любого типа) должны содержать вдвое меньше хромосом, чем зигота (клетка, образующаяся при слиянии гамет) и другие клетки тела (поскольку они образуются в результате митотического деления). Уменьшение (редукция) числа хромосом происходит путем деления особого типа, называемого *мейозом* и состоящего в том, что ядро и цитоплазма делятся дважды, но хромосомы при этом реплицируют только один раз.

Как яйцеклетка, так и сперматозоид человека содержат 23 хромосомы, а образовавшаяся в результате оплодотворения зигота имеет 46 хромосом. Кроме того, не все эти 46 хромосом отличаются друг от друга; из них можно составить 23 пары, причем члены каждой пары одинаковы по форме, размерам и генетическому содержанию. Хромосомы, составляющие каждую такую пару, называют гомологичными друг другу и негомологичными по отношению ко всем остальным хромосомам. Исключение составляет та пара, которая определяет пол. У женщины две X-хромосомы (XX), ее половые хромосомы сходны и гомологичны; у мужчин в клетках хромосомы XY, которые хотя и различаются по величине и форме, но все же достаточно гомологичны. В зиготе в каждую пару гомологов входит одна хромосома, полученная от сперматозоида, и одна — от яйцеклетки.

Если в процессе жизненного цикла особи наблюдается чередование гаплоидного и диплоидного числа хромосом, то это должно сопровождаться соответствующим чередованием количества ДНК на ядро. Это количество выражается буквой «С». Если принять за С количество ДНК в гаплоидном сперматозоиде или яйцеклетке, то содер-

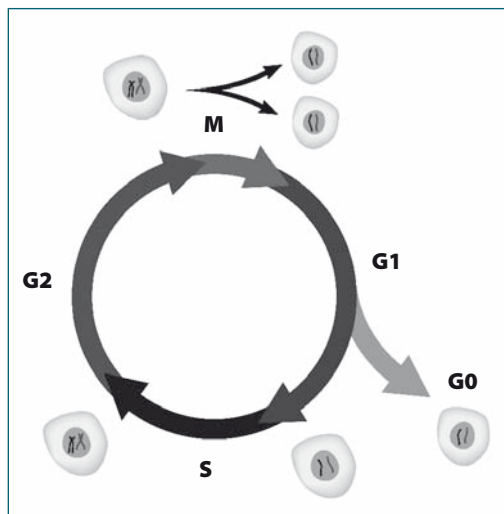


Рис. 1.4. Клеточный цикл (схема). Пояснения в тексте

жание ДНК в диплоидной клетке (в зиготе или любой другой клетке, возникающей от нее путем митоза) будет равно $2C$. При подготовке клетки к митозу количество ее ДНК во время S-периода должно увеличиваться до $4C$, а затем при расхождении хромосом в анафазе уменьшаться до $2C$.

Диплоидный набор хромосом ($2C$) характерен для всех клеток тканей человека в норме. Полиплоидия в норме может наблюдаться при регенераторных процессах, но обычно содержание ДНК не превышает тетраплоидного. Значительная полиплоидия и гетерогенность клеточного состава по пloidности отмечаются при злокачественных опухолях. Этот показатель имеет диагностическое значение. Лечение цитостатиками и облучение также приводят к появлению полиплоидных клеточных образований.

В жизненном цикле любой клетки различают следующие пять фаз:

- роста и размножения в недифференцированном состоянии;
- дифференцировки;
- нормальной активности;
- старения;
- терминальной дезинтеграции и смерти.

Фаза роста

Сразу же после своего «появления на свет» в момент деления материнской клетки дочерняя клетка начинает вырабатывать белки в соответствии с типом, предписанным ей генетическим кодом. Клетка растет, сохраняя при этом недифференцированный характер эмбриональной клетки, — это *фаза роста*. В таком недифференцированном состоянии она может делиться и давать начало двум новым клеткам, которые ожидает та же участь. Такой путь развития характерен для клеточных элементов герминативной зоны.

Рост можно определить как увеличение массы, происходящее в результате ассимиляции вещества. Он может быть связан с увеличением размера клетки или числа клеток; при этом исходные клетки извлекают из окружающей среды необходимые им вещества и используют их на увеличение

своей массы или на построение новых подобных себе клеток.

Дифференцировка

После начального роста и размножения клетка начинает *дифференцироваться*, т.е. морфологически и функционально специализироваться. Процесс дифференцировки, обусловленный одновременно действием генов и влиянием внешней среды, сразу после своего начала в течение некоторого времени обратим.

Его можно приостановить, воздействуя различными факторами. В некоторых случаях, правда исключительных, клетка подвергается как бы «дедифференцировке». Однако почти всегда дифференцировка быстро достигает такой степени, когда «дедифференцировка» становится невозможной.

Дифференцировка — это развитие из однородного клеточного материала резко отличающихся друг от друга клеток и тканей различных органов. Дифференцированные клетки характеризуются своими морфологическими и особыми функциональными свойствами. Эти свойства обусловлены структурными и энзиматическими особенностями их специфических белков. Некоторые эмбриональные дифференцировки клеток и даже органов зависят от свойства клеточных мембран; в свою очередь, на эти свойства оказывает влияние структурный и функциональный характер белка. Таким образом, в основе всякой дифференцировки лежат структурные изменения белка, поэтому она представляет собой процесс направленного изменения.

Дифференцированная клетка вступает в функционально *активную фазу*, которая длится различное время в соответствии с природой данной клетки. Затем наступает *фаза старения*, для которой характерно появление некоторых структурных и функциональных расстройств. Эта фаза рано или поздно завершается смертью.

Большая часть клеток в организме непрерывно обновляется, продолжительность их жизни постоянна и варьирует в зависимости от типа клетки; следовательно, существует естественная смерть клетки.