

© К. Г. Кемоклидзе, 2019
УДК 001.12:576.7

К. Г. Кемоклидзе

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЕДИНИЦЫ ОРГАНА: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. — проф. А. В. Павлов), ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Введение. Выявление и исследование морфофункциональных единиц (МФЕ) является одной из фундаментальных задач морфологии.

Морфофункциональными единицами в органе в широком смысле являются любые повторяющиеся обособленные его части от отдельных клеток до долей. Однако в современной гистологической литературе под МФЕ подразумевают наименьшие повторяющиеся структуры тканевого уровня, способные выполнять те же функции, что и данный орган. Принципиальной смысловой разницы между используемыми в разных источниках терминами: «морфофункциональная единица», «структурно-функциональная единица», «гистофизиологическая микросистема» или «модуль» органа не прослеживается. По сути, в соответствующем контексте они выступают синонимами. Также сам факт наличия структур, соотносящихся по принципу «мономер — полимер», подразумевает иерархию в данной системе.

От «делимости тела» и «синтетической морфологии» М. Гейденгайна к современному пониманию МФЕ

Понятие о морфофункциональных единицах в органах млекопитающих начало оформляться в конце XIX — начале XX вв. При этом становление понятия о морфофункциональных единицах находилось в тесной связи с развитием представлений об организме, как многоуровневой «системе систем», в которой системы меньшего порядка в качестве единиц образуют системы более высокого порядка. В этом отношении выявление и описание тканевых МФЕ являлось необходимым условием стройности всей концепции, так как позволяло перекинуть мост между единицами клеточного уровня, ставшими прочной базой морфологов после утверждения клеточной теории, и макроскопическими субъединицами

органа уровня долей и долек. Первым, кто сформулировал стройную, подкрепленную большим объемом собственного фактического материала теорию, органично включающую тканевые МФЕ, стал выдающийся немецкий морфолог Мартин Гейденгайн. Свои идеи он изложил в цикле работ 1907–1940 гг., в каждой из которых возвращался к рассматриваемой теме с дополнительной теоретической и практической аргументацией.¹

Теория М. Гейденгайна появилась в условиях преобладания в гистологии системы взглядов, получившей название «теория клеточного государства». Сторонники этих взглядов, наиболее ярким выразителем которых был Р. Вирхов, полагали, что клетки в многоклеточном организме — это самостоятельные особи, населяющие организм подобно тому, как индивидуумы-люди населяют государство. Эти взгляды закономерно приводили к игнорированию системного принципа построения организма и вступали в противоречие с фактом, что особью и индивидуумом у многоклеточных является весь многоклеточный организм, а не отдельные его клетки. М. Гейденгайн одним из первых подверг критике эти взгляды и предложил в противовес им свою масштабную теорию построения организма, названную им «теорией делимости тела» (Teilkorpertheorie). Согласно этой теории, тела многоклеточных разбиты на структурные единицы определённого уровня, каждая из которых является совокупностью более мелких структурных единиц. От теории «делимости тела» М. Гейденгайн через логич-

¹ Значительный интерес к выдвигаемым М. Гейденгайном положениям привёл к появлению реферативных статей, посвящённых его теории, ещё при жизни самого автора. В данной работе теория М. Гейденгайна интерпретируется по его собственным трудам [17–19], реферативным статьям А. В. Немилова [10] и W. Hüeck [20], а также монографиям З. С. Кацнельсона [7] и Е. М. Вермеля [3].

Сведения об авторе:

Кемоклидзе Константин Гербертович (e-mail: K_G_K@mail.ru), кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

ные обобщения перешёл к «синтетической морфологии» или «синтезиологии» (*Synthesiologie*), отражающей тот же многоуровневый принцип организации, но в которой особо заостряется внимание на закономерности объединения этих частей на каждом уровне в сложные морфофункциональные системы. Частью «синтезиологии» и её ключевым звеном стала синтетическая теория тканей, в которой ткани являются не просто механическими клеточными агрегатами, а клеточными системами, образуемыми по определенным законам развития.

Для морфофункциональных единиц организма и их совокупностей М. Гейденгайн предложил термины «гистомер» и «гистосистема», что, с одной стороны, через корень «мер» подчёркивало делимость частей организма на повторяющиеся единицы, а с другой стороны — отражало не чисто механический количественный, а качественный, системный характер объединения «гистомеров». При этом термины «гистомер» и «гистосистема» не были ограничены у М. Гейденгайна только тканевым уровнем, как это можно было бы предположить, исходя из первой части этих терминов, а употреблялись им в широком смысле и подразумевали не тканевый уровень организации, а и все остальные уровни от молекулярного до целого организма.

Главным (и единственным) критерием того, какую часть гистосистемы следует считать гистомером, М. Гейденгайн предложил их способность к делению, т.е. «делимость» (*Teilbarkeit*). К делимости он относит как собственно деление клеток, так и способность умножаться любых других, как суб-, так и надклеточных структур. Соответственно гистосистемы появляются в результате деления их гистомеров.

Хотя недостатки некоторых положений синтезиологии отчётливо выявили ещё современники М. Гейденгайна, стройность теории и высокий авторитет её автора способствовали укоренению и развитию его идей, а принцип дискретности и целостности, который на микроанатомическом уровне хорошо соотносился с работами М. Гейденгайна, в настоящее время считается фундаментальным в организации живой материи.

Один из весомых минусов синтезиологии — строгую привязку к критерию делимости подверг критике ещё В. Н. Беклемишев (1925), который указывал на многочисленные примеры образования гистосистем путём объединения первоначально самостоятельных гистомеров, а не только их деления [2]. Другой существенный недостаток теории М. Гейденгайна заключался в недостаточном внимании к межтканевым свя-

зям в описываемых гистосистемах. На важность именно синергического подхода к МФЕ органов обратил внимание Е. Letterer (1953), который, отдавая должное «синтетической морфологии» М. Гейденгайна, рассматривал их как элементарные клеточные комплексы, включающие соединительнотканые и паренхимные клетки, межклеточное вещество, нервные и микроциркуляторные компоненты [21]. Этому же подходу придерживались Г. К. Хрущов и В. Я. Бродский (1961), которые, ссылаясь на многочисленные данные гистологии и гистофизиологии органов высших животных, сделали ряд фундаментальных обобщений (формулировки незначительно сокращены, добавлена нумерация): 1) сложно функционирующий орган всегда микроанатомически полимерен; 2) структурно-функциональной единицей органа является не клетка и не механическая сумма клеток, а целостная микроанатомическая структура, включающая разнообразные по своей природе и физиологическому значению клетки; 3) конструкция и свойства всего органа более стабильны, чем у его отдельных морфофункциональных единиц; 4) наибольшей вариативностью обладают клетки в системе одной и той же морфофункциональной единицы, чем морфофункциональные единицы между собой; 5) свойства отдельных клеток определяются их местом и значением в морфофункциональной единице органа. Также они предположили, что МФЕ присутствуют во всех органах, однако, некоторые из них остаются без внимания, так как не всегда так отчётливо выражены морфологически, как те, что уже давно описаны [15].

К настоящему времени в гистологической литературе сложилось прочное представление о МФЕ, как об элементарных тканевых системах, состоящих из ведущего компонента, обеспечивающего выполнение основной функции органа, и ряда вспомогательных компонентов, создающих необходимые условия для работы основного (опорного, трофического, регуляторного, иммунного) [5, 8].

Причины полимерности органов

Попытки осмыслить причины, по которым органы опираются в своей морфофункциональной организации именно на повторяющиеся однотипные единицы, делались давно, и для наиболее очевидной причины — повышение устойчивости системы — трудно назвать первого, кто их высказал. Независимость и обособленность идентичных МФЕ позволяют органу при утрате или повреждении некоторого их количества продолжить функционировать, пусть и несколько

ослабленно, а также упрощают его восстановление. Отсюда вытекает и возможность, вовлекая в работу разное количество МФЕ, плавно усиливать или ослаблять функцию органа, даже если отдельная единица работает по принципу «всё или ничего». Увеличение количества МФЕ не означает пропорциональное усложнение регуляции, так как МФЕ могут образовывать группы, в которых получают общие регуляторные сигналы (например двигательные единицы в мышце). На основе явной связи МФЕ с единицами микроциркуляции, обеспечивающими их трофику, предлагается именно трофический фактор считать системообразующим при формировании структурных компонентов органов, а их интеграцию — как объединение источников питания [9]. Для некоторых МФЕ это представляется вполне убедительным, например, для котиледонов плаценты или ацинусов экзокринных желёз, но не для таких как нефроны или колонки коры больших полушарий. Можно назвать и повторяющиеся суборганные структуры, наличие которых объясняется законами механики: хрящевые кольца трахеи или эластические мембраны аорты, а не их питанием. По мнению В. В. Банина (2000), наличие регулярно повторяющихся сосудистых ансамблей закономерно, поскольку большинство органов имеют полимерную организацию [1], т. е. очевидно, что во многих МФЕ системообразующим является компонент, выполняющий основную функцию, а трофический (точнее обменный) компонент, как и регуляторные, подстраивается под него, а не наоборот.

Свой вклад в объяснение факта упорядоченности в построении многоклеточных организмов на основе иерархии повторяющихся МФЕ внесло развитие генетики и эволюционных представлений. Например, что такая упорядоченность является следствием того, что МФЕ участвуют в эволюционном процессе в качестве «стандартных деталей» для сборки единиц более высокого уровня. При этом «стандартные детали» начальных уровней способны к самосборке, что, в целом, упрощает генетическое кодирование образуемых ими конструкций [24]. Однако это объясняет дискретность в кодировании, но не в окончательной структуре, поскольку если бы для функционирования органа в собранном виде дискретность не была выгодной, то заложенные первоначально по отдельности детали затем сливались бы между собой. Дополнительное объяснение причин тяготения живых объектов к модульной организации дали исследования, в которых живая система представлялась сетью связанных между собой однотипных узлов. Математическое моделирование эволюци-

онного отбора таких сетевых систем по критериям производительности и ресурсоёмкости подключения отдельных узлов показало, что под давлением отбора в этом направлении узлы кооперируются по модульному принципу, так как в этом случае связи между узлами оказываются оптимальными [16]. Эти же критерии приводят к организации модулей по иерархическому принципу [22]. Характерные повторяющиеся структуры и соответствующие им узоры, образуемые покровными эпителиями, хорошо описываются реакционно-диффузионной моделью Тьюринга [23]. В целом, одноканевые системы хорошо поддаются математическому моделированию [13], но математическое моделирование МФЕ, как сложных межтканевых комплексов, всё ещё затруднено ввиду многофакторности таких систем.

Таким образом, у полимерной организации органов, с одной стороны, обнаруживаются общие причины: повышение устойчивости и дополнительные возможности регуляции системы, оптимизация генетического кодирования и уменьшение затрат ресурсов на обеспечение связей (в том числе трофических) между структурными компонентами, а с другой — частные причины, вызванные решением задач, специфических именно для данного органа: увеличение поверхности при сохранении объёма (ворсинки, извилины), совмещение жёсткости конструкции с гибкостью (хрящевые кольца трахеи) или прочности с эластичностью (эластические мембраны артерий), ускорение обработки массивов данных путём разбиения сверхзадачи на множество элементарных задач с последующей интеграцией результатов (модули коры) и т. д. Общие причины вызывают появление МФЕ как таковых и универсальных МФЕ, встречающихся практически во всех органах, например единиц микроциркуляции. Специфические причины приводят к появлению МФЕ, характерных для данного органа.

Гистион

С описанием всё большего количества тканевых МФЕ в разных органах назрела необходимость введения для них общего удобного термина, негромоздкого и отражающего тканевый уровень организации. В качестве одного из вариантов такого термина стал активно использоваться «гистион». В фундаментальной гистологической литературе считается, что само понятие «гистион» впервые сформулировано ещё в работах А. А. Максимова [5]. Однако в литературе по патологии автором и понятия, и термина «гистион» считается Е. Letterer, сформулировавший в 1953 г., что: «Структурный комплекс основного веще-

ства, клеток, продуктов парапластической дифференцировки, нервов и конечных сосудов, который мы видим в синергетической примитивной единице ткани, мы можем назвать гистионом» [21, с. 759–760]. Е. Letterer обосновывал понятие «гистион» с точки зрения организации жизнеобеспечения клеток в конкретном микрорегионе, создаваемое залегающими в рыхлой соединительной ткани обменными и регуляторными компонентами. Исходя из этого, гистион в литературе патоморфологического и патофизиологического направления, включая и официальную учебную литературу, стал трактоваться как элементарная единица (рыхлой) соединительной ткани, связанной с сосудистыми, нейрогуморальными и специфическими паренхимными компонентами [4, 12], или как участок микроциркуляторного русла с окружающими его элементами соединительной ткани и нервными волокнами [14]. В этом представлении понятие «гистион» не может употребляться как обобщённое название МФЕ разных органов. Также гистион, определяемый как «...минимально возможная клеточная группа, включающая в себя все составляющие ткань клеточные типы, взятые в такой пропорции и объединённые такими межклеточными взаимодействиями, которые присущи самой ткани» [11], сводит его к субтканевой единице, которая не может быть обобщающим понятием для нефрона, миоона и других «классических» МФЕ органов, состоящих из разных тканей. Параллельно с этим в фундаментальной гистологической литературе со ссылкой на работы А. А. Максимова сложилось зафиксированное и в авторитетных руководствах более широкое представление о гистионах, как о элементарных МФЕ разной морфофункциональной природы. Кроме специфических гистионов, выполняющих основную функцию данного органа, предлагается выделить вспомогательные гистионы, выполняющих общие во всех органах функции: барьерную, регуляторную, трофическую, опорную или опорно-двигательную. При этом орган выступает как система взаимодействующих гистионов [5, 6, 8]. В этом представлении гистион является обобщающим понятием не только для «классических» МФЕ любого органа, но и для всех разнородных МФЕ в этом органе.

Заключение. Таким образом, в настоящее время в трактовке понятия и термина «гистион» имеется существенное разночтение. Ввиду того, что они уже используются в разной интерпретации в официально рекомендованной учебной литературе, выработка согласованной позиции с последующим закреплением результатов в морфологической номенклатуре весьма

актуальна. Возможно, компромиссным решением будет определить гистион как субъединицу той или иной ткани, а для элементарной МФЕ органа, в которой объединены несколько тканей, ввести в обращение новый, отражающий межтканевую синергическую специфику термин «сингистион». В этом случае, например, в мышце мышечное волокно будет гистионом, а миоон — сингистионом, аналогичным образом в кости пластинка будет гистионом, а остеон — сингистионом и т. д.

ЛИТЕРАТУРА

1. Банин В.В. Механизмы обмена внутренней среды. М.: Изд-во РГМУ, 2000 [Banin V. V. Mechanisms of exchange of the internal environment. M.: Izdatel'stvo Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta, 2000. In Russ.].
2. Беклемишев В.Н. Морфологическая проблема животных структур (к критике некоторых из основных понятий гистологии) // Изв. Биол. НИИ при Пермском университете. 1925. Т. 3. Прилож. 1. С. 1–74 [Beklemishev V.N. Morphological problem of animal structures. (On the criticism of some of the basic concepts of histology) // Izvestiya Biologicheskogo Nauchno-issledovatel'skogo instituta Permskogo universiteta. 1925. Vol. 3. Attachment 1. P. 1–74. In Russ.].
3. Вермель Е.М. История учения о клетке. М.: Наука, 1970 [Vermel' E.M. The history of the doctrine about the cell. M.: Nauka, 1970. In Russ.].
4. Горизонтов П.Д., Рапопорт Я.Л., Туточкина Л.Т. Значение соединительной ткани в развитии патологических процессов. Общее учение о болезни: Резистентность и реактивность организма / Под ред. И.Р.Петрова, А.М.Чернуха // Многотомное руководство по патологической физиологии. М.: Медицина, 1966. Т. 1. С. 166–194 [Horizontov P.D., Rapoport Ya.L., Tutochkina L.T. The value of connective tissue in the development of pathological processes / The general theory of the disease: Resistance and reactivity of the body / ed. Petrov I.R., Chernukh A.M. // Multi-volume guide to pathological physiology. M.: Meditsina, 1966. Vol. 1. P. 166–194. In Russ.].
5. Данилов Р.К. Общие принципы клеточной организации, развития и классификации тканей // Руководство по гистологии / Под ред. Р.К.Данилова. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит, 2010. Т. 1. С. 98–123 [Danilov R.K. General principles of cell organization, development and classification of tissues / Manual of Histology / Ed. Danilov R.K. 2nd ed., corr. and add. SPb.: SpetsLit, 2010. Vol. 1. P. 98–123. In Russ.].
6. Данилов Р.К., Боровая Т.Г., Клочков Н.Д. Экспериментально-гистологический анализ гистогенеза и регенерации тканей (некоторые итоги XX в. и перспективы дальнейших исследований) // Морфология. 2000. Т. 118, вып. 4. С. 7–16 [Danilov R.K., Borovaya T.G., Klochkov N.D. Experimental and histological analysis of histogenesis and tissue regeneration (some results and perspectives of further research) // Morfologiya. 2000. Vol. 118, № 4. P. 7–16. In Russ.].
7. Кацнельсон З.С. Клеточная теория в ее историческом развитии. Л.: Медгиз, 1963 [Katsnel'son Z.S. Cellular theory in its historical development. Leningrad: Medgiz, 1963. In Russ.].
8. Клочков Н.Д. Гистион как элементарная морфофункциональная единица // Морфология. 1997. Т. 112, вып. 5. С. 87–88 [Klochkov N.D. The histion as the elementary mor-

- phofunctional organ unit // *Morfologiya*. 2017. Vol. 112, № 5. P. 87–88. In Russ.].
9. Козлов В.И. Гистофизиологическая микросистема как элемент структурной иерархии организма // *Арх. анат.* 1985. Т. 88, вып. 4. С. 87–95 [Kozlov V.I. Histophysiologic microsystem as an element in the structural hierarchy of the body // *Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii*. 1985. Vol. 88, № 4. P. 87–95. In Russ.].
 10. Немилов А.В. Новый взгляд на строение живого вещества // *Природа*. 1912. № 1. С. 94–118 [Nemilov A.V. New view on the structure of living matter // *Priroda*. 1912. № 1. P. 94–118. In Russ.].
 11. Савостьянов Г.А. Тканевые модули как основа теоретической гистологии // *Вестник ТвГУ. Серия «Биология и экология»*. 2008. Вып. 9. С. 234–246 [Savostyanov G.A. Tissue modules as a base of theoretical histology // *Vestnik Tverskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya «Biologiya i Ecologiya»*. 2008. Vol. 9. P. 234–246. In Russ.].
 12. Серов В.В., Штехер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). М.: Медицина, 1981 [Serov V.V., Stekher A.B. Connective tissue (functional morphology and general pathology). M.: Meditsina, 1981. In Russ.].
 13. Смолянинов В.В. Математические модели биологических тканей. М.: Наука, 1980 [Smolyaninov V.V. Mathematical models of biological tissues. M.: Nauka, 1980. In Russ.].
 14. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия / Под ред. В.С. Паукова. 6-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 [Strukov A.I., Serov V.V. Pathological anatomy / ed. Paukova V.S. 6th ed. corr. and add. M.: GEOTAR-Media, 2015. In Russ.].
 15. Хрущов Г.К., Бродский В.Я. Орган и клетка (некоторые проблемы цитологии и гистологии) // *Успехи современной биологии*. 1961. Т. 52, вып. 2 (5). С. 181–207 [Khrushchev G.K., Brodskii V.Ya. The organ and the cell (Some problems of cytology and histology) // *Uspekhi sovremennoi biologii*. 1961. Vol. 52, № 2 (5). P. 181–207. In Russ.].
 16. Clune J., Mouret J.B., Lipson H. The evolutionary origins of modularity // *Proc. Biol. Sci.* 2013. Vol. 280 (1755). P. 2012–2863.
 17. Heidenhain M. Ueber Zwillings-, Drillings- und Vierlingsbildungen der Dünndarmzotten, ein Beitrag zur Teilkörpertheorie // *Anat. Anz.* 1911–12. Bd. 40. S. 102–147.
 18. Heidenhain M. Über die teilungsfähigen Drüseneinheiten oder Adenomenen, sowie über die Grundbegriffe der morphologischen Systemlehre. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag GmbH, 1921.
 19. Heidenhain M. Formen und Kräfte in der lebendigen Natur: Beitrag VII zur Synthetischen Morphologie. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag GmbH, 1923.
 20. Hück W. Die Synthesiologie von Martin Heidenhain als Versuch einer allgemeinen Theorie der Organisation // *Naturwissenschaften*. 1926. Bd. 14. H. 9. S. 149–158.
 21. Letterer E. Über normergische und hyperergische Entzündung // *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1953. Aus. 21. Vol. 78. S. 759–768.
 22. Mengistu H., Huizinga J., Mouret J.B., Clune J. The Evolutionary Origins of Hierarchy // *PLoS. Comput. Biol.* 2016. Vol. 12(6). P. e1004829.
 23. Painter K.J., Hunt G.S., Wells K.L., Johansson J.A., Headdon D.J. Towards an integrated experimental-theoretical approach for assessing the mechanistic basis of hair and feather morphogenesis // *Interface Focus*. 2012. Vol. 2, № 4. P. 433–450.
 24. Riedl R. Order in Living Organisms: Systems Analysis of Evolution. New York: John Wiley & Sons, 1978.