

*Р.А. Рученя*

**СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ РЕСНИЧЕК. ИХ РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ  
РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ПАТОЛОГИИ**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Т.М. Студеникина*

*Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*R.A. Ruchenia*

**STRUCTURE AND FUNCTION OF CILIA. THEIR ROLE IN THE FORMATION  
OF VARIOUS TYPES OF PATHOLOGY**

*Tutor: PhD, associate professor T.M. Studenikina*

*Department of Histology, Cytology and Embryology*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** В статье представлены современные литературные данные о строении ресничек, их роли в формировании лево-правой асимметрии тела в период пренатального развития, а также о заболеваниях человека, связанных с нарушением их функций.

**Ключевые слова:** реснички, синдром неподвижных ресничек, обращенная симметрия тела.

**Resume.** The article presents modern literature data on the structure and functions of cilia, their role in the formation of left-right asymmetry, as well as on human diseases associated with impaired their functions.

**Keywords:** cilia, motionless cilia syndrome, reversed body symmetry.

**Актуальность.** Значимость ресничек в формировании и функционировании организма человека велика. Учитывая высокую частоту встречаемости врожденных аномалий, обусловленных дисфункцией ресничек, необходимо детальное изучение строения ресничек для разработки методов лечения данной группы заболеваний.

**Цель:** обобщить современные литературные данные о строении, функциях ресничек их роли в формировании различных видов патологии.

**Задачи:**

1. Проанализировать современные представления о строении и механизмах биения реснички.
2. Определить возможные нарушения структуры реснички и их последствия.
3. Определить причины формирования лево-правой асимметрии тела и роль ресничек в ее развитии.

**Материалы и методы.** Были изучены литературные источники с информацией о строении и функции ресничек, а так же их роли в установлении лево-правосторонней асимметрии и формировании различных видов патологии.

**Результаты и их обсуждение.** *Определение и функции ресничек.*

*Реснички* – органеллы специального назначения, диаметром около 250 нм, расположенные на апикальной поверхности эпителиальных клеток.

Основные функции ресничек заключаются в следующем:

- Перемещать жидкость и частицы по клеточной поверхности;
- Способствовать перемещению овоцита и концептуса по маточным трубам;
- Приводить в движение сперматозоиды;

- Покрывать поверхность нижних дыхательных путей, где они заставляют постоянно двигаться проксимально слой слизи с частицами осевшей пыли и остатками отмерших клеток.

#### *Структура ресничек.*

Каждая ресничка состоит из микротрубочек, в виде трубчатых пучков, отходящих от базального тельца.

Микротрубочки состоят из тубулина. Тубулин представляет собой димер, образованный двумя полипептидами -  $\alpha$ -тубулином и  $\beta$ -тубулином. При формировании микротрубочек молекулы тубулина соединяются друг с другом в протофиламенты - нитевидные комплексы, в которых  $\beta$ -тубулин одного димера связан с  $\alpha$ -тубулином следующего. Обычно 13 таких протофиламентов, расположенных параллельно и примыкающих друг к другу, образуют цилиндрическую структуру - собственно микротрубочку.

Ресничка содержит пучок параллельных микротрубочек, образующих структуру типа  $9 \times 2 + 2$  – аксонему. Это сложный комплекс микротрубочек и связанных с ними белков.

Микротрубочки центральной пары одинаковы, и каждая представляет собой отдельный полный цилиндр, периферические же дублеты состоят из двух микротрубочек, несколько различных по своей структуре: одна из них полная, а другая неполная (субфибриллы А и В соответственно). В области латерального контакта двух субфибрилл имеется участок общей стенки. На поперечном срезе видно, что полная микротрубочка каждого дублета построена из 13 субъединиц, а неполная (субфибрилла В) только из 10.

В аксонеме с микротрубочками связано много белковых структур, взаимодействие которых обеспечивает ресничку энергией и дает возможность использовать эту энергию для производства волнообразных движений. Самые важные из этих структур короткие боковые выступы («ручки»), отходящие от каждого дублета микротрубочек внешнего кольца по направлению к соседнему дублету. Пары таких выступов располагаются по всей длине микротрубочки с интервалами в 24 нм. Они состоят из белка, называемого динеином, и играют важную роль в движении реснички. Другой белок – нексин - образует между соседними дублетами поперечные связки, расположенные на несколько большем расстоянии друг от друга, чем динеиновые ручки.

От каждого периферического дублета внутрь отходит радиальная «спица», заканчивающаяся глобулярным образованием в непосредственной близости от так называемой центральной капсулы аксонемы, образованной тонкими загнутыми белковыми отростками, прикрепленными к микротрубочкам центральной пары. Центральная капсула, окружающая центральные микротрубочки, способствует выполнению ими регуляторных функций при движении аксонемы.

Внутри клетки реснички заканчиваются базальным тельцем, которое является матрицей для образования аксонемы.

#### *Движение реснички.*

Хотя механизм движения ресничек изучен не полностью, некоторые его особенности известны достаточно хорошо. В частности, было установлено, что белок

динеин обладает АТР-азной активностью и способен взаимодействовать с соседними микротрубочками. В результате взаимодействия АТР-азы динеина с АТР высвобождается энергия, которая используется молекулами динеина. Это способствует быстрому «скольжению» головок одной сдвоенной микротрубочки вдоль соседней сдвоенной микротрубочки. Таким образом, если передняя микротрубочка будет двигаться, а задняя останется на месте, то ресничка изогнется.

Реснички движутся координированно, образуя на поверхности клетки однонаправленные бегущие волны. Каждая ресничка работает подобно хлысту: активный удар вперед, при котором ресничка полностью выпрямляется и может передать в окружающую жидкость максимальное усилие, а затем фаза расслабления, во время которой она возвращается в исходное положение, изгибаясь, чтобы уменьшить сопротивление среды. Каждый цикл длится от 0,1 до 0,2 с. Циклы соседних ресничек едва заметны сдвинуты во времени, что и приводит к волнообразной картине.

#### *Дефекты ресничек.*

Генетические аномалии могут вызывать нарушения структуры белков в ресничке, и, как следствие, нарушение их функций. Группа таких генетических заболеваний получила название “синдром неподвижных ресничек”. У некоторых пациентов реснички теряют центральную пару микротрубочек; у других – периферические дублеты микротрубочек смещены в центр; у пациентов третьей группы в ресничках отсутствуют радиальные спицы. Очевидно, что это сложная группа заболеваний, при которых повреждаются гены, кодирующие различные компоненты ресничек.

Было показано, что сперматозоиды стерильных мужчин неподвижны, у тех же пациентов с детства наблюдались хронические респираторные заболевания. Примечательно, что почти у половины людей, страдающих синдромом неподвижных ресничек, обнаруживается также весьма редкая особенность – *situs inversus viscerum*, т. е. обращенная симметрия тела, когда сердце расположено справа, печень и аппендикс слева и т. д. В этой связи было высказано предположение, что биение ресничек на ранних стадиях развития может играть ключевую роль в определении нормальной асимметрии тела.

#### *Механизм формирования лево-правой асимметрии.*

Установление лево-правой асимметрии в процессе развития организма обозначают термином латерализация. Множество органов имеют лево-правую асимметрию (сердце, легкие, кишечник, селезенка, желудок, печень). Позиция этих органов и существование асимметрии устанавливаются в эмбриогенезе каскадом постепенно включающихся сигнальных молекул и генов (FGF8, NODAL, LEFTY2 и др.) В процессе гаструляции по мере миграции клеток через первичный узелок происходит углубление и прорыв центра первичного узелка (первичной ямки) сквозь толщу зародышевого диска. Формируется нейрокишечный канал. Клетки, выстилающие канал, содержат реснички. Первоначально предполагалось, что реснички клеток нейрокишечного канала являются неподвижными, однако в дальнейшем было установлено, что данные реснички могут двигаться, но их движения отличаются от тех, что совершают обычные реснички. Реснички канала

совершают ротационные движения по часовой стрелке. Их ось наклонена кзади на  $40 \pm 10^\circ$ . Соответственно, правонаправленный поворот они совершают ближе к поверхности клетки, а левонаправленный - дальше от клетки. Это связано с тем, что правонаправленный ток является менее эффективным из-за сопротивления сдвигу. Сопротивление сдвигу настолько велико, что позволяет генерировать только левонаправленный ток. Именно создаваемый ресничками левонаправленный ток и обуславливает градиент определенных сигнальных молекул и факторов транскрипции на левой стороне. Если существует серьезный генетический дефект формирования ресничек, то процесс латерализации нарушается. Это приведет к *situs inversus*.

У человека мутации в генах, участвующих в формировании ресничек или генов, который кодирует белок динеин, необходимый для подвижности ресничек (например, *DNAH5*, *NPHP4*, *DNAH6*, *DNAH9*, *DNAI1*, *DNAI2*) и плеiotропных сигнальных путей, участвующих в формировании лево-правой асимметрии (например, *NODAL*, *CFC1*, *ACVR2B*, *LEFTY2*, *ZIC3*) выявлены у пациентов с дефектами латерализации. Однако на известные мутации приходится только около 20 % случаев, этиология дефектов латерализации у большинства пациентов остается неизвестной.

Аномальное положение может касаться всех органов - *situs viscerus inversus totalis*, органов одной полости или даже отдельных органов - *situs viscerus inversus partialis*.

При *situs viscerus inversus totalis* отмечается полное обратное положение органов. Состояние здоровья людей с данной аномалией без сопутствующих пороков обычно нормальное.

*Situs viscerus inversus partialis* встречается крайне редко (1 на 10000 живорожденных). При этой аномалии возможно обратное расположение органов только грудной полости, или только брюшной полости.

При *situs ambiguus* – удвоении правосторонности или левосторонности отмечается нарушение латерализации в эмбриональном периоде развития и обозначается как гетеротаксия. Подобное нарушение приводит к развитию плода с правым изомеризмом (каждая сторона плода правая) при асплении, или, наоборот, с левым изомеризмом (каждая сторона плода левая) при полисплении.

При полисплении, или левом изомеризме возможны следующие аномалии развития: оба легких состоят из двух долей, оба предсердия имеют морфологию левого, выявляются множественные селезенки, аплазия нижней полой вены с дренированием в непарную вену, врожденные пороки сердца, удвоение верхней полой вены или её отсутствие.

При асплении, или правом изомеризме наблюдаются следующие аномалии развития: оба легких состоят их трех долей, оба предсердия имеют морфологию правого, отсутствует венечный синус, отсутствует селезенка, печеночные вены могут впадать в левое предсердие, наблюдаются удвоение нижней полой вены и верхней полой вены, врожденные пороки сердца. При асплении пороки сердца более тяжелые, чем при полисплении.

Описано более 50 наследственных синдромов, включающих обратное расположение органов. Синдром Картагенера – высшая степень проявления синдрома неподвижных ресничек с нарушением латерализации.

*Синдром Картагенера* – это генетическая патология цилиарного аппарата, ведущая к развитию хронических риносинуситов, бронхитов, бронхоэктазов, сочетающаяся с обратным расположением органокомплекса «сердце–лёгкие». Заболевание дебютирует в младенческом возрасте и характеризуется частыми гнойно-воспалительными процессами верхних и нижних дыхательных путей. Диагностируется с помощью лучевых методов исследования органов грудной клетки, биопсии слизистых оболочек бронхов или носа. В консервативной терапии используются антибиотики, кортикостероиды, бронхолитики. При необходимости выполняются хирургические операции в области назальных синусов, частичная резекция лёгких. Заболевание носит наследственный характер, частота его встречаемости – 1: 50000 в популяции в целом.

Данное заболевание полностью излечить невозможно. Терапевтические мероприятия выполняются для улучшения качества жизни пациента, сохранения трудоспособности и минимизации последствий. Наследственный синдром является полиорганной патологией. В лечебном процессе также принимают участие оториноларингологи, при необходимости – и другие специалисты. Для первичного подбора базисной терапии лёгочных проявлений показана госпитализация в отделение пульмонологии. Осуществляется длительное консервативное ведение пациента.

В качестве первичной профилактики родителям больного ребёнка рекомендуется генетическое обследование перед планированием новой беременности. Пациенту необходимо получать полноценное высококалорийное питание, вести здоровый образ жизни.

**Вывод.** Анализ литературных данных показал большую значимость ресничек в формировании и функционировании организма человека. Учитывая относительно высокую частоту встречаемости врожденных аномалий, обусловленных дисфункцией ресничек, необходимы исследования по изучению спектра, клинических проявлений и молекулярно-генетических характеристик данной группы патологии для лечения и увеличения качества жизни данных пациентов.

### Литература

1. Врожденные аномалии положения органов и сосудов грудной и брюшной полостей / Каплунова О.А., Саркисян А.В., Суханова О.П. и др. // Международный студенческий научный вестник. – 2016. - №2. – С. 8.
2. Лазаревич А. А. Аномалии расположения органов и сосудов грудной и брюшной полостей / А. А. Лазаревич // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. – 2023. - №16. – С. 548-554.
3. Студеникина Т. М., Юзефович Н. А. Гистогенез и ранний органогенез сердца, механизмы формирования и регуляция / Т. М. Студеникина, Н. А. Юзефович // Здравоохранение. – 2020. - №9. – С. 12-24.