



IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE NICOLAE TESTEMIȚANU
CATEDRA DE HISTOLOGIE,
CITOLOGIE ȘI EMBRIOLOGIE

HISTOLOGIE, CITOLOGIE ȘI EMBRIOLOGIE

Suport de curs

CHISINĂU • 2017

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE *NICOLAE TESTEMIȚANU*

Sub redacția
EMILIAN ONEA

Histologie, Citologie și Embriologie

Suport de curs

745606

Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Biblioteca Științifică Medicală

SL2

Chișinău
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2017

Colectivul de autori:

E. Onea	Dr., conferențiar universitar
L. Șaptefrați	Dr. hab., conferențiar universitar
V. Rîvneac	Dr. hab., profesor universitar
A. Darii	Dr. hab., profesor universitar
V. Fulga	Dr., conferențiar universitar
V. David	Dr., conferențiar universitar
Gr. Dumitraș	Dr., conferențiar universitar
Elina Pelin	Dr., conferențiar universitar
Tatiana Globa	asistent universitar
L. Rudico	asistent universitar
Ecaterina Carpenco	asistent universitar
L. Globa	asistent universitar

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Histologie, Citologie și Embriologie: Suport de curs / Col. de aut: E. Onea, L. Șaptefrați V. Rîvneac [et al.]; Sub red.: Emilian Onea; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". – Chișinău: *Medicina*, 2017 (Tipografia AȘM). – 306 p.:

Aut. sunt indicați pe vs. f. de tit. – 700 ex.

ISBN 978-9975-82-077-6.

611.013/.018(075.8)

H 66

CUPRINS

INTRODUCERE	4
1. CITOLOGIE. STRUCTURA CELULEI	6
2. ELEMENTE DE EMBRIOLOGIE UMANĂ	42
3. ȚESUTURILE EPITELIALE	65
4. SÂNGELE ȘI LIMFA	74
5. HEMOPOIEZA	86
6. ȚESUTURILE CONJUNCTIVE	94
7. ȚESUTURILE CONJUNCTIVE SCHELETICE	104
8. ȚESUTURILE MUSCULARE	116
9. ȚESUTUL NERVOS	125
10. SISTEMUL NERVOS	136
11. SISTEMUL SENZORIAL. ORGANELE DE SIMȚ	144
12. SISTEMUL ENDOCRIN	157
13. SISTEMUL CIRCULATOR	175
14. SISTEMUL ORGANELOR HEMOPOIETICE ȘI DE PROTECȚIE IMUNĂ	188
15. SISTEMUL DIGESTIV. CAVITATEA BUCALĂ	199
16. DINȚII ȘI STRUCTURILE ASOCIATE (APARATUL DENTAR)	208
17. FARINGELE. ESOFAGUL. STOMACUL. INTESTINELE	216
18. FICATUL. PANCREASUL	230
19. SISTEMUL RESPIRATOR	240
20. TEGUMENTUL	251
21. SISTEMUL URINAR DE EXCREȚIE	261
22. SISTEMUL GENITAL MASCULIN	271
23. SISTEMUL GENITAL FEMININ	285

INTRODUCERE

Histologia, Citologia și Embriologia este o disciplină fundamentală, studierea căreia la etapa universitară permite viitorului medic însușirea principiilor organizării structurale, dezvoltării și activității vitale ale celulelor, țesuturilor, organelor, sistemelor de organe și organismului uman ca polisistem, precum și formarea concepțiilor despre reproducerea și interacțiunea celulară, cunoașterea legităților generale ale ontogenezei omului, crearea abilităților de citire a preparatelor microscopice și a electronogramelor, dezvoltarea gândirii critice în abordarea problemelor morfologiei fundamentale.

Cunoașterea structurii microscopice normale a țesuturilor și organelor reprezintă o etapă obligatorie în formarea viitorilor medici atât pentru a înțelege mecanismele fundamentale care stau la baza evoluției materiei vii, cât și pentru a înțelege modificările care apar în timpul evoluției naturale a diferitelor procese patologice, esențiale pentru formularea diagnosticului final și stabilirea strategiei terapeutice. În această ordine de idei, această lucrare își propune să prezinte studentului date despre citologie, dezvoltarea embrionară a omului, histologia generală și structura histologică a organelor.

Decizia de a redacta suportul de curs la histologie este consecința mai multor evenimente. În primul rând, am luat în considerare opinia studenților, care în repetate rânduri au remarcat (pe bună dreptate), faptul că manualul de histologie este cam vechi. Un al doilea motiv este faptul că studenții autohtoni până în prezent conspicează cursurile de histologie, procesul fiind destul de plictisitor.

Acest suport de curs nu conține imagini. De ce? Pentru că numărul de microfotografii explicative într-o lucrare dedicată histologiei este foarte mare, iar toate preparatele histologice utilizate în cadrul cursului de histologie, precum și prezentările profesorilor pot fi accesate nelimitat (în format electronic) pe platforma MOODLE a Catedrei de Histologie, Citologie și Embriologie.

Mulțumesc, în mod special, conferențiarului universitar Emil Onea, pentru munca deosebită depusă în redactarea acestei lucrări. Mulțumesc tuturor autorilor care și-au adus contribuția la realizarea acestui suport pentru studenți. Mulțumiri aparte adresez profesorului universitar Marius Raica (Timișoara, România), a cărui sprijin permanent se regăsește în toate activitățile bune, realizate de catedră, inclusiv în rândurile care urmează.

**Conferențiar universitar, Dr. hab.
Lilian Șaptefrați**

1. CITOLOGIE. STRUCTURA CELULEI

Cellula este unitatea elementară a lumii vii, produs al evoluției, cu o structură complexă, aflată într-o relație de autonomie dar și de echilibru dinamic cu mediul înconjurător, principalele ei proprietăți fiind creșterea, dezvoltarea și autoreproducerea.

Cellula prezintă un sistem de biopolimeri structurați și ordonați, limitat de o membrană activă, care include nucleul și citoplasma și participă în totalitatea unică a proceselor metabolice, asigură autosusținerea și autoreproducerea întregului sistem.

Este evident, că cellula prezintă un tot-întreg, însă, uzual, se admite afirmația că ea se constituie din 3 componente fundamentale: *învelișul celular (citolema), citoplasmă și nucleul.*

Învelișul celular sau citolema

Este structura, care delimitează cellula conferindu-i individualitate, asigură și controlează interrelațiile ei cu formațiunile mediului înconjurător fie ele molecule, structuri speciale sau alte celule. Citolema poate fi descrisă numai în context direct cu noțiunea de "*membrane biologice elementare*". Acestea reprezintă ansambluri de lipide și proteine, care formează entități bidimensionale continue cu proprietăți de permeabilitate selectivă. Apariția spontană a acestor structuri se datorează faptului că moleculele de lipide sunt amfipatice, iar aranjamentul lor într-un mediu apos întotdeauna va fi unul și același: "capul" lor hidrofil se orientează spre fluid, iar "coada" hidrofobă – de la el. Lipidele interacționează într-un mod anumit cu proteinele, constituind o structură specifică numită membrană biologică elementară ("unit" sau standard) sau biomembrană. Conform structurii și modului de aranjare a moleculelor de lipide și proteine, se deosebesc 3 categorii de membrane biologice elementare: *plasmalema* (biomembrana externă a celulei), biomembranele organelor celulare, numite și *endomembrane* și *biomembranele speciale* (teaca mielinică a fibrelor nervoase, membranele ce formează discurile din segmentul extern al celulelor cu bastonaș din retina ochiului).

Grație grosimii extraordinar de discrete – coboară la ordinul nanome-

trilor, plasmalema la microscopul optic poate fi mai mult intuită, decât sesizată ca structură: ea se prezintă ca o linie neîntreruptă, care delimitează celula de mediul înconjurător. Apariția tehnicilor electronomicroscopice a produs o adevărată revoluție în studierea arhitecturii membranei celulare. La o amplificare de cca 100000 ori, când secțiunea este efectuată perpendicular pe membrană, aceasta apare ca o formațiune trilamelată, constituită din două benzi externe electronodense, ambele cu o grosime de 2,5 nm, ce limitează, din ambele părți, una clară, ceva mai pronunțată (cca 3 nm).

Cercetările aprofundate au dovedit că structura dată prezintă nu altceva decât o variantă a membranelor biologice elementare ce conțin 60% de proteine și 40% de lipide. Lipidele plasmalemei sunt reprezentate de fosfolipide, colesterol și glicolipide în raportul cantitativ corespunzător 70: 25: 5.

Cantitatea proteinelor, precum și aranjamentul lor în cadrul unei membrane biologice, determină specificul ei. Conform rolului funcțional, proteinele din cadrul biomembranelor de tip plasmalemal pot fi clasificate în: *proteine structurale*, *proteine-transportori*, *proteine-enzime* și *proteine-receptori*. Unele proteine structurale, numite *integrale*, au molecule mari ce străbat în întregime bistratul lipidic și de aceea se mai numesc *transmembranare*, altele, *semiintegrale* sau *periferice*, sunt amplasate numai în stratul extern sau intern al lipidelor, ori se fixează, fie pe versantul intern, fie pe cel extern al bistratului de lipide. Proteinele periferice se numesc *extrinseci*, dacă se află fixate pe suprafața externă a bistratului lipidic, iar cele de pe versantul intern al membranei poartă denumirea de *intrinseci*.

Există mai multe ipoteze referitor la structura și proprietățile membranelor biologice, inclusiv a plasmalemei. Cea mai apreciată este teoria mozaicului fluid, propusă în 1972 de G. Singer și S. Nicolson, conform căreia moleculele de lipide și de proteine din componența plasmalemei (și a altor biomembrane) pot efectua mișcări specifice, dar deplasarea lor nu este independentă și haotică, ci controlată și dirijată de scheletul plasmalemei. Fluiditatea plasmalemei asigură nu o simplă deplasare a moleculelor: toate mișcărilor lor sunt controlate, aceasta facilitând expansiunea și autofuzionarea membranelor fără ca să fie întrerupt controlul asupra integrității și permeabilității – procese absolut necesare diviziunii, creșterii sau îndeplinirii multor altor activități celulare.

Suprafața externă a plasmalemei, orientată spre mediul extracelular, este asociată cu un strat de oligozaharide, numit *gliconemă* sau *glicocalix*.

Glicocalixul atinge în grosime de la 7,5 până la 200 nm, care variază esențial de la un tip de celule la altul; după consistență este lax și are o sarcină electrică, de regulă, negativă. El trece treptat în matricea intercelulară și joacă un rol decisiv în controlul asupra traficului transplasmalemal al ionilor. Oligozaharidele gliconemei sunt ancorate de moleculele proteice integrale sau de capul hidrofil al lipidelor. Capetele lor libere sunt ocupate de acidul sialic. Unele molecule din componența glicocalixului funcționează ca receptori strict specifici pentru anumite substanțe (de exemplu, pentru hormoni). Componența chimică, ordinea aranjării, topografia lanțului oligozaharidic din gliconemă asigură specificul funcțional al fiecărui tip de celule, identitatea și individualitatea lor (de ex., grupele sanguine A, B, O la om). Gliconema participă în realizarea adezivității celulelor, poate acumula unii cationi, enzime, determină localizarea moleculelor de proteine din plasmalemă.

Proteinele de pe versantul intern al plasmalemei fixează pe suprafața ei o întregă rețea fibrilară, numită *scheletul membranei* celulare sau *zona corticală* a citoplasmei (aceasta este porțiunea periferică a scheletului celular, regiune lipsită de organite). În zona corticală au fost identificate proteinele fibrilare actina, spectrina, ankirina, care integral constituie o rețea capabilă să asigure plasmalemei flexibilitate, rezistență, precum și mișcări locale ale suprafeței.

Așadar, citolema (învelișul celular) este constituită din: a) glicocalix b) plasmalemă sau membrana celulară externă și c) scheletul membranei.

Funcțiile membranei celulare. Ca funcții fundamentale ale citolemei trebuie să fie menționate, în primul rând, rolul de *recepție*, de *barieră* și de *transport* a diverselor substanțe atât în celulă, cât și din ea.

Pentru a-și asigura activitatea vitală, toate celulele detectează și transformă diferite semnale provenite din mediul extracelular. Funcția de recepție este asigurată de către *citoreceptori*. Aceștia, ca parte componentă a citomembranei, prezintă molecule proteice speciale sau proteine cuplate cu glucidele (glicoproteine). Prin intermediul citoreceptorilor celulele:

- detectează semnale venite din extern pe cale umorală sau nervoasă;
- recunosc structurile proprii ale organismului de cele străine;
- recunosc structurile proprii, dar alterate (celule maligne, degenerate, îmbătrânite etc.);
- celulele se recunosc reciproc;

- determină structurile extracelulare (fibronectină, laminină) pentru a se fixa de ele.

Unii citoreceptori sunt cuplați cu canalele ionice și după fixarea moleculei-semnal influențează procesul de închidere sau deschidere a acestora (astfel de receptori se localizează în regiunea plasmalemei, care participă la formarea sinapselor).

Altă variantă de citoreceptori, numiți catalitici, au o structură complexă și se constituie dintr-o porțiune supramembranară (receptorul propriu-zis) și alta citoplasmatică cu caracter de enzimă. Prin intermediul asemenea receptori acționează unii hormoni, factori de creștere.

Citoreceptorii pot fi clasificați în 2 categorii generale:

a) pentru substanțe *endogene*, produși proprii ai organismului dat, de exemplu, receptori pentru neuromediatori, hormoni, pentru antigenele proprii ("self"), pentru anticorpi, pentru complement, pentru lipoproteine cu densitate mică (citoreceptorii pentru neuromediatori sunt situați pe suprafața membranelor sinaptice, cei pentru antigene "self" – pe suprafața celulelor implicate în răspunsul imun etc.);

b) pentru substanțe *exogene* și servesc la detectarea antigenelor "non-self" virusurilor, bacteriilor, toxinelor microbiene, drogurilor.

În context cu citoreceptorii e necesar de menționat și termenul de "ligand" – totalitatea substanțelor venite pe cale umorală sau nervoasă, care, fixându-se pe receptori, modulează activitatea celulei date.

Citolema funcționează ca o barieră cu permeabilitate selectivă. În unele cazuri, cum sunt moleculele liposolubile, oxigenul, bioxidul de carbon, membrana este străbătută prin difuziune după gradientul de concentrație sau electrochimic. Deoarece în procesele vizate nu se consumă energie, transportul este numit *pasiv*. Însă, permeabilitatea bistratului lipidic este foarte redusă, de aceea pe parcursul evoluției, concomitent cu difuziunea simplă, apare un alt mecanism al transportului pasiv – *difuziunea mediată*, mult mai eficace, asigurată de un grup de proteine transmembranare, numite ionofori. Unii ionofori pot fi transportori mobili, numiți *cărăuși* (în citolema unei celule din ficat au fost identificate 800.000 de proteine-cărăuși, fiecare dintre ele transportând 180 de molecule de glucoză pe secundă), alții formează *canale*. O parte din canale se află permanent în stare deschisă, iar altele, așa-numitele "canale cu poartă", funcționează numai la comandă (drept comandă poate servi o anumită concentrație a ionilor, potențialul membranei, fixarea unui ligand de citoreceptor etc.).

Difuziunea, ca formă a transportului pasiv, poate fi și *facilitată* (substanțele transportate străbat citolema aproximativ de 100000 ori mai repede) prin intermediul unor proteine membranare cu caracter de enzime. S-a dovedit că proteinele transmembranare implicate în acest proces pot suferi schimbări conformaționale reversibile: inițial proteina leagă substanța, care trebuie transportată, pe versantul extern al bistratului lipidic, apoi, prin modificarea conformațională a moleculei proteice, substanța este translocată pe suprafața internă a bistratului.

Deplasarea substanțelor contra gradientului de concentrație se desfășoară cu utilizarea energiei (ATP) și se numește *transport activ*. Ca exemplu de transportare activă pot servi așa-numitele "pompe" ionice. Cea mai studiată pompă este ATP-aza dependentă de Na^+ și K^+ (ATP-aza de transport). Ea se află în permanentă acțiune și realizează trecerea forțată a Na^+ în spațiul extracelular, iar a K^+ – în citoplasmă, reglând volumul celulei, homeostazia ei dar și potențialul electric al membranei. Activitatea ATP-azei de transport variază de la o celulă la alta în funcție de gradul specializării acestora în transportul activ al ionilor de Na și K .

Altă variantă de transport activ este *transportul cuplat* (cotransportul). Ca exemplu poate servi absorbția glucozei și a aminoacizilor din intestin – prin canalele de Na^+ și împreună cu acest ion de aceeași proteină-cărăuș. Dacă direcțiile deplasării substanțelor cotransportate corespund, fenomenul este numit *sinport*; în cazul când direcțiile de deplasare au sens opus, procesul este numit *antiport*.

Transportul în masă (prin vezicule). Dacă ionii și moleculele mici trec prin membrana celulară în adevăratul sens al cuvântului, atunci macromoleculele și structurile corpusculare trec "cu membrana", deoarece în momentul traversării sunt îmbrăcate în ea, procesul finalizându-se cu formarea de vezicule. În funcție de direcția deplasării veziculelor, se deosebesc 3 tipuri de transport în masă: *endocitoza*, *exocitoza* și *transcitoza*.

Endocitoza (din grec. endo- înăuntru și cytos- celulă) este o funcție comună tuturor celulelor, reprezentând forma de captare din mediul înconjurător a substanțelor necesare. În dependență de natura materialului preluat de celulă și de mecanismul de înglobare, formal se disting două tipuri de endocitoză: a) *fagocitoza* (phagen – a mânca), – se manifestă prin internalizarea structurilor corpusculare de cea mai diversă natură (bacterii, virusuri, fragmente de celule moarte, celule alterate, particule inerte s.a.);

b) *pinocitoza* (pinos – a bea) – procesul de încorporare în masă a macromoleculor împreună cu lichidul tisular.

Fagocitoza este caracteristică tuturor celulelor, dar ca funcție de bază apare numai la unele celule specializate, numite fagocite. Fagocitele din diferite organe care își au originea din monocite au fost numite macrofage. Granulocitele neutrofile ale sângelui, care își realizează funcția de protecție tot prin fagocitoză, au fost numite microfage. Endocitoza este un proces energodependent, destul de anevoios și începe cu fixarea structurii destinate internalizării de către citoreceptori direct sau prin intermediul opsoninelor (opsoninele prezintă substanțe, care facilitează fixarea structurilor de citoreceptori). După cuplare, citoreceptorii se activează, interacționează cu actina din scheletul citolemei, fenomen urmat de emiterea de către celulă a faldurilor sau a pseudopodelor. Acestea înconjoară structura menită internalizării, apoi fuzionează, formând o veziculă deja localizată în interiorul celulei, care este numită *endozom* (soarta particulelor internalizate va fi descrisă mai jos).

În unele cazuri, endocitoza poate fi strict selectivă, mediată de receptorii concentrați în anumite zone ale citolemei. Versantul intracelular al acestor domenii conține o proteină specială – clatrina, capabilă să fixeze poziția receptorilor. Apoi urmează calea de formare a invaginațiilor descrise mai sus, care se finalizează cu formarea veziculelor ce conțin complexul “molecule-receptori” (celula „înghite” nu numai substanța dar și receptorii proprii). Structurile apărute se mai numesc *vezicule acoperite* (de clatrină) sau *receptozomi*, care pot fi considerate organite de transport: receptozomii sunt apti de a se fixa de elementele citoscheletului, astfel asigurându-i deplasarea lor direcționată spre anumite structuri în celulă (de ex. transportul hormonilor steroizi spre nucleul celulei). Grație capacității receptorilor de a fixa selectiv substanțele, concentrația acestora în interiorul veziculelor acoperite este mult mai sporită decât în fluidul extracelular. Veziculele acoperite sunt implicate în transportarea imunoglobulinelor, factorilor de creștere, lipoproteinelor de densitate mică.

În caz de absență sau de defecțiuni ale receptorilor pentru lipoproteine de densitate mică (maladie cunoscută sub denumirea de hipercolesterinemie familială), are loc dereglarea transportului colesterolului și, ca consecință, concentrația lui sporită în sânge provoacă apariția aterosclerozei și moartea prematură a bolnavilor.

Exocitoza este procesul opus endocitozei. Prin intermediul ei se realizează evacuarea substanțelor din celulă. Endozomii, fie că conțin produși proprii (sintetizați de celula dată) sau captați anterior din spațiul extracelular, sunt vehiculați spre membrana celulară, membrana endozomului fuzionează cu plasmalema și eliberează conținutul.

Transcitoza (termen propus de Gh. Palade) întrunește procesele endocitozei și exocitozei. Endozomii apăruți într-o regiune a celulei traversează citoplasma, pentru ca în partea opusă din nou să conflueze cu citolema, eliberând conținutul. Transcitoza este o trăsătură fundamentală specifică celulelor endoteliale (acestea căpтуșesc vasele sanguine și limfatice) ale capilarelor, unde se realizează schimbul substanțelor între sânge și țesuturi, precum și ale enterocitelor intestinului subțire, care asigură absorbția produșilor digestiei.

Implicațiile citolemei în relațiile “celulă-celulă” și “celulă-substanță extracelulară”. Pe lângă funcțiile descrise, citolema este implicată și în fenomenele de recunoaștere și adezivitate intercelulară. Adezivitatea este o proprietate caracteristică tuturor celulelor din organismul omului și se manifestă prin relații celulă-celulă sau celulă-matrice extracelulară. În toate cazurile, adezivitatea este asigurată de clase de molecule speciale numite molecule de adezivitate. La ora actuală sunt cunoscute 4 clase de substanțe responsabile de adezivitate: prima este reprezentată de *integrine* și asigură fixarea celulelor de matricea extracelulară; celelalte trei clase – *caderinele*, *imunoglobulinele* și *selectinele* asigură interfixarea reciprocă a celulelor.

Integrinele sunt proteine membranare cu funcție de receptori. În prezent se cunosc 20 de clase de integrine, fiecare având afinitate numai pentru anumite molecule din componența matricei extracelulare. Domeniul citoplasmatic al fiecărei molecule de integrine este asociat cu elementele citoscheletului (microfilamentele de actină).

Caderinele sunt molecule de glicoproteine care se activează numai în prezența ionilor de Ca, absența acestora induce degradarea lor. Recunoașterea și aderarea reciprocă a celulelor fenotipice dintr-un țesut, în mare parte, se datorează identității caderinelor exprimate pe suprafață. Fenomenul vizat influențează esențial diferențierea celulelor, explică imposibilitatea interadezivității celulelor din diferite țesuturi.

Imunoglobulinele reprezintă molecule mari cu domenii extracelulare bine dezvoltate. Multiplele clase de imunoglobuline asigură interaderarea

atât a celulelor omoloage, cât și heterogene, sunt implicate în dezvoltarea progresivă a organismului, reacțiile imune.

Selectinele reprezintă glicoproteine membranare care asigură aderarea provizorie (tranzitorie) a celulelor sângelui la cele endoteliale.

Procesul de adezivitate începe cu recunoașterea reciprocă a celulelor sau a substratului extracelular – fenomen asigurat de localizarea complementară a moleculelor de adezivitate din citolemele cointeresate sau din matricea extracelulară cu interfixarea lor ulterioară.

În alte cazuri, suprafața celulelor cointeresate formează structuri mult mai complexe pentru a asigura legături trainice sau delimitatoare. Astfel de structuri au primit denumirea de *joncțiuni intercelulare*. Acestea sunt răspândite în toate țesuturile, dar sunt deosebit de dezvoltate și numeroase în țesutul epitelial, unde ele asigură aranjamentul strict al celulelor, obliterează spațiile intercelulare pentru a controla traficul pericelular, asigură comunicarea intercelulară.

Joncțiunile intercelulare pot fi sistematizate în 2 grupuri: *simple* și *speciale*.

Joncțiunile simple se formează numai între celulele identice, care se recunosc reciproc prin intermediul proteinelor-receptori, sunt specifice fiecărui țesut. Structura apare în urma apropierii citolemelor a două celule învecinate la o distanță de circa 20-30 nm, interacțiunile realizându-se numai la nivelul glicocalixului. Prin spațiile intercelulare ușor circulă fluidul intercelular. Conform configurațiilor ce apar în urma apropierii citolemelor, morfologie se disting 3 variante ale joncțiunilor de adezivitate: a) *liniare*, b) *digitiforme* și c) *denticulare*.

Joncțiunile speciale. Conform structurii și funcției realizate deosebim următoarele tipuri: 1) joncțiuni *strânse*, de izolare, impermeabile (zonula de ocludență); 2) *mecanice* (desmozom, hemidesmozom și zonula de aderență) și 3) joncțiuni *comunicante* (nexus, sinapsa).

În joncțiunea strânsă, citolemele celulelor învecinate se fixează între ele, obliterează spațiul intercelular. Rolul principal în edificarea joncțiunilor strânse aparține proteinelor joncționale (variantă a celor integrale) din plasmalemă. Legându-se unele cu altele, ele formează între celule o sudură "în fermuar". Din partea citoplasmei aceste molecule sunt sprijinite de microfilamentele citoscheletului.

În diferite țesuturi sau organe, joncțiunile strânse se deosebesc prin numărul și gradul de dezvoltare a dispozitivelor de sudură. De exemplu, în

tuburile proximale ale nefronului, joncțiunile de la polul apical al celulelor constau numai din 1-2 șiruri de suduri, asigurând o rezistență comparativ redusă; în epiteliul ureterelor și al vezicii urinare, la formarea joncțiunilor strânse, participă 6 șiruri de proteine integrale, fapt ce realizează o sudură trainică și foarte greu de traversat; între celulele epiteliale ale intestinului subțire se formează o sudură poligonală nedeformabilă; între epitelioците stomacului cât și între cele ale intestinului gros, joncțiunile au aspect de rețea, ceea ce permite celulelor să se adapteze variațiilor de volum.

Pe lângă joncțiunile strânse, celulele formează frecvent legături mecanice, de intermenținere, numite *zonule de aderență*, de regulă, localizate în epiteliu deasupra zonulei ocludente. Acestea apar în formă de bandă continuă, constituită din glicoproteine integrale situate complementar. Din partea citoplasmei ele sunt sprijinite de microfilamente ce conțin o proteină specială – vinculina.

O altă variantă a joncțiunilor speciale sunt *desmozomii* sau joncțiunile de ancorare. Acestea au formă de pată sau nit și se mai numesc *maculă adhe-rens* (macula-pată). Desmozomii au o structură complexă și constau dintr-un disc situat intercelular și constituit din proteine, denumite desmogleine. Din partea citoplasmei ficărei celule cointeresate, strict la același nivel, se dispune câte o placă densă, ce conține proteine specifice – desmoplachine la care sunt ancorate mănunchiuri de filamente ale citoscheletului. Dimensiunile desmozomilor, densitatea repartizării lor sporește în funcție de intensitatea forțelor exercitate asupra epiteliului. Cel mai convingător exemplu îl prezintă epiteliul de pe suprafața pielii, cavității bucale, esofagului, unde numărul desmozomilor poate atinge câteva sute pe suprafața unei celule.

Hemi- sau *semidesmozomii* prezintă o joncțiune mecanică în pată, care leagă celulele epiteliale de membrana bazală și are structura unei jumătăți de desmozom.

În unele patologii autoimune anticorpii afectează proteinele din componența desmozomilor, astfel dezintegrând epiteliul de pe suprafața pielii și tunicilor mucoase.

Joncțiunile de intercomunicare sunt *nexusurile* (joncțiune gap) și *sinapsele*, prin care excitațiile sunt transmise de la o celulă la alta. Conform datelor microscopiei electronice la edificarea nexusurilor, zone ale plasmalemelor celulelor adiacente cointeresate se apropie la o distanță de 2-3 nm, lăsând spațiul intercelular neobliterat. În citoleme apar dispozitive complexe, dispuse vis-a-vis numite *conexoni*. Aceștia au forma unor prisme

hexagonale constituite din 6 unități proteice – conexine (posibil proteinele integrale) dispuse în inel, astfel formând un canal ce asigură intercomunicarea celulelor învecinate.

Joncțiunile gap asigură un schimb intercelular bidirecțional de molecule și ioni, sunt structuri dinamice – apar și dispar foarte repede, sunt deosebit de numeroase între celulele în curs de diferențiere la embrion, între celulele musculare netede, celulele mușchiului cardiac, celulele nervoase, endocrine.

Joncțiuni de tip comunicant sunt considerate și sinapsele, structuri specializate caracteristice țesutului nervos. Ele reprezintă contacte între neuroni sau între neuroni și celule efectoare, asigură transmiterea informației unidirecțional prin intermediul unei substanțe chimice numită mediator. Structura lor va fi descrisă în capitolul „Țesut nervos”.

Pentru unele celule este caracteristică edificarea în bloc a mai multor variante de joncțiuni: strânse, desmozomi, nexusuri. Asemenea ansambluri se numesc *complexe joncționale*.

Citoplasma

Prin acest termen se determină domeniul celular cuprins între citolemă și învelișul nuclear, care include 3 componente: a) *hialoplasma* (numită și citosol sau matrice citoplasmatică), b) *organitele celulare*, c) *incluziunile citoplasmatică*.

Hialoplasma (în grec. hyalos – sticlos, transparent) este mediul intern al celulei. În microscopia electronică se prezintă ca o structură omogenă sau fibrilar-granulară foarte fină. Ea se caracterizează printr-un proces continuu de polimerizare – depolimerizare a moleculelor și poate fi evidențiată în două stări fundamentale: a) *faza fluidă* – solul, constituit din apă, molecule organice, proteine solubile, electroliți, aminoacizi, glucoză, oxigen etc. și b) *faza solidă* – gelul, care reprezintă ansambluri de molecule polimerizate ce manifestă semne de structuri solide și bine organizate.

La nivelul matricei citoplasmatică se desfășoară numeroase reacții chimice: glicoliza, sinteza acizilor grași, a unor aminoacizi, mononucleotidelor, sinteza proteinelor de către poliribozomi, pentru a acoperi necesitățile proprii, depozitarea moleculelor de ATP, glicogenului, lipidelor, pigmentilor, asamblarea și dezasamblarea neconținută a proteinelor ce constituie citoscheletul. Prin hialoplasmă are loc transferul permanent al ionilor spre plasmalemă, mitocondrii, învelișul nuclear.

Un component important al hialoplasmei sunt proteinele. Diversitatea

proteinelor din matricea diferitor celule variază în limite foarte mari (de exemplu, în hialoplasma hepatocitelor se conțin mai mult de 1000 tipuri de proteine, pe când, în alte celule această cifră nu depășește 100-150), însă în toate celulele predomină un grup – proteinele majoritare sau predominante. La acestea se referă: actina, miozina, tubulinele, proteinele filamentelor intermediare, clatrina, calmodulina și spasmina. Proteinele majoritare constituie citoscheletul (va fi descris mai jos).

Organitele celulare reprezintă structuri permanente și obligatorii tuturor celulelor eukariote, adaptate la realizarea unei funcții concrete. Ele reprezintă compartimente strict delimitate, care diferă atât după structură, compoziție chimică, precum și după funcție. La ora actuală se utilizează mai multe clasificări ale organitelor: a) organite *de tip general*, caracteristice tuturor celulelor (reticulul endoplasmatic, complexul Golgi, mitocondriile, ribozomii, lizozomii, peroxizomii, centrozomul) și b) organite *de tip special*, proprii doar unor celule (cilii, flagelul, microvilii, miofibrilele, neurofibrilele, gliofibrilele, acrozomul).

Organitele celulare pot fi clasificate după structură lor: organitele *membranare* – reticulul endoplasmatic, aparatul Golgi, mitocondriile, lizozomii, peroxizomii și organitele *amembranare* – ribozomii, centrozomul, citoscheletul. De asemenea, organitele pot fi întrunite în sisteme funcționale, astfel, într-o celulă distingem: sistemul *de sinteză*, sistemul *energetic*, sistemul *digestiei* intracelulare și *citoscheletul*.

Sistemul de sinteză include ribozomii, reticulul endoplasmatic și complexul Golgi.

Ribozomii pentru prima dată au fost descriși de savantul român Gh. Palade, de aceea sunt cunoscuți și sub denumirea de granulele Palade. Este dovedit că ribozomii sunt prezenți în toate celulele omului (cu excepția eritrocitelor mature), aceștia asigurând funcția fundamentală de sinteză a proteinelor. Structural ribozomii se constituie din 2 subunități: mare și mică. Subunitatea mare formată din 3 molecule de ARNr și 49 molecule de proteine. Subunitatea mică, este constituită dintr-o moleculă de ARNr și 33 molecule de proteine. Subunitățile ribozomale se află dispuse liber în citosol și se pot asambla în ribozomi ori de câte ori apare necesitatea.

Ribozomii pot fi identificați în două forme: liberă și atașată. Ribozomii liberi sunt repartizați în matricea citoplasmatică incidental, foarte puțini din ei situându-se separat, majoritatea însă formează grupuri, numite *polizomi*. Aceste aglomerări sunt menținute împreună de ARN informațional

și pot avea forma unui șir de mărgele, de spirală sau de rozete. Numărul ribozomilor dintr-un așa ansamblu depinde de mărimea moleculei de proteină, care va fi sintetizată. La finele procesului de sinteză, grupările de ribozomi se dezassemblează. Polizomii liberi sintetizează proteine pentru acoperirea necesităților proprii ale celulei date (enzimele citozolului, unele proteine din biomembrane, proteinele aparatului locomotor intracelular etc.). Ribozomii atașați sunt fixați pe versantul extern al membranelor reticulului endoplasmatic și asigură sinteza proteinelor destinate exportului din celulă, a proteinelor integrale din plasmalemă, enzimelor lizozomale. Ribozomii liberi predomină în celulele tinere, nediferențiate sau în curs de diferențiere, iar cei atașați – în celulele mature cu funcție pronunțată de sinteză a proteinelor (plasmocitele, celulele glandelor exocrine). Numărul ribozomilor dintr-o celulă variază în limite foarte mari, depinde de intensitatea de sinteză a proteinelor și poate atinge milioane de unități.

Reticulul endoplasmatic (noțiune apărută odată cu microscopia electronică) reprezintă un compartiment cu aspect de labirint continuu și infinit. În microscopia electronică (ca rezultat al secționării labirintului) el este reprezentat de numeroase canale anastomozate, saci aplatizați, vezicule sau cisterne. Aceste structuri alcătuiesc un tot întreg, atât ca formă tridimensională, cât și ca funcție. Pereții tuturor acestor structuri sunt formați de endomembrane. Deosebim două forme a reticulului endoplasmatic:

a) Reticulul endoplasmatic *rugos* sau *granular*, când pe partea externă a canalelor sau cisternelor se fixează, izolat sau în grupuri, ribozomii. Momentul de fixare este determinat de proteine integrale speciale, numite riboforine. Reticulul endoplasmatic rugos asigură funcția de sinteză a proteinelor de secreție (de export), a unor fosfolipide, proteinelor integrale și a unor glicoproteine din componența biomembranelor. Proteinele sintetizate în polizomii fixați pe suprafața externă a reticulului endoplasmatic prin intermediul riboforinelor trec în interiorul labirintului, unde sunt supuse hidroxilării, sulfatării și fosforilării, precum și modificării postsintetice spațiale (secundare și terțiare).

Reticulul endoplasmatic rugos este prezent în toate celulele (cu excepția spermatozoizilor), însă deosebit de dezvoltat este în celulele specializate în sinteza proteinelor: celulele pancreasului exocrin, fibroblastele, plasmocitele, condroblastele, osteoblastele. Abundența de ribozomi și reticul endoplasmatic rugos se manifestă prin colorarea bazofilă a citoplasmei celulei.

b) Reticulul endoplasmatic *neted* prezintă acea parte a sistemului, care

nu conține ribozomi atașați și apare ca o rețea fină de canale. Este deosebit de bine dezvoltată în celulele responsabile de sinteza și depozitarea lipidelor, de sinteza substanțelor de origine lipidică, de sinteza steroizilor (celulele corticosuprarenalelor, celulele foliculare și ale corpului galben din ovar, celulele endocrine ale testiculului), de detoxifiere a endo- și exotoxinelor (celulele ficatului), de depozitarea ionilor de Ca^{++} (fibrele musculare, cardiomiocitele).

Complexul (aparatură) Golgi a fost descris la microscopul optic de către celebrul medic și histolog italian Camillo Golgi (1898), care, preluând celulele nervoase cu acid osmic sau impregnându-le cu săruri de argint, a constatat o rețea fină de fire și granule localizată în jurul nucleului. C. Golgi denumește această structură "aparatură reticulară internă". După aprecierea acestei descoperiri cu Premiul Nobel (1906), structurii i s-a atribuit denumirea de aparat Golgi.

Complexul Golgi este o componentă obligatorie pentru toate celulele omului (afară de hematiile mature), iar poziția lui în citoplasmă depinde de tipul și activitatea celulei: în celulele nervoase se situează în jurul nucleului, iar în celulele secretorii exocrine – deasupra acestuia. Conform datelor electromicroscopice, complexul Golgi se constituie din 3 elemente structurale: a) complexe sau pachete de saci și cisterne aplatizate și aranjate în stivă; b) vacuole; c) microvezicule. Constituențele vizate alcătuiesc împreună *dictiozomul*. Numărul dictiozomilor dintr-un complex golgian în diferite celule poate varia în limite foarte mari – de la câțiva până la zeci. Stiva (dictiozomul), ca entitate, include canale sau cisterne în număr de 3-30 sau chiar mai multe cu lumenul de 0,5-1,0 nm – și amintește un teanc de farfurii. Partea centrală a canalelor este pronunțat aplatizată, iar porțiunile distale – dilatate. Suprafața concavă a dictiozomului orientată spre nucleu a fost numită fața sau partea *cis* (*cis-* în lat. – dincoace); versantul opus, orientat spre citolemă, a fost denumit latura sau fața *trans* (*trans-* în lat. – dincolo) sau matură.

Pe fața *cis* în permanență se deosebesc numeroase vezicule mici (veziculele Golgi), provenite din reticulul endoplasmatic rugos – elemente de transport ale acestuia, care ulterior se vor contopi cu cisternele stivei pentru a le transmite conținutul. În cisterne continuă sinteza polizaharidelor, proteinele sunt complexate cu glucidele și lipidele, astfel, produșii sintetizați în reticulul endoplasmatic rugos sau neted aici sunt prelucrați și modificați. În procesul de modificare postsintetică, substanțele se deplasează dintr-o cisternă în alta, fiecare din ele posedând echipamentul propriu de enzime,

iar apoi sunt vehiculate spre capetele dilatate ale acestora. De menționat că, deplasarea direcționată a substanțelor prin sistemul golgian este determinată de receptorii prezenți în biomembranele organitei. Ulterior, în rezultatul strangulării, dilatările terminale se detașează de la cisterne, obțin formă veziculară și transportă vectorial conținutul în diferite locuri ale citoplasmei sau este exocitat.

Porțiunea trans a complexului este învecinată cu numeroase vezicule mari (vacuolele Golgi), care deja s-au detașat de la cisterne și conțin materialul sintetizat – produs de secreție la diferite etape de condensare. Acele formațiuni, care s-au detașat pe deplin și sunt numite vezicule de secreție, se deplasează spre citolemă, fuzionează cu aceasta și conținutul este exocitat în spațiul extracelular. Alte vezicule vor rămâne în citoplasmă ca lizozomi. Teritoriul care înconjoară nemijlocit complexul Golgi conține permanent elemente ale reticulului endoplasmatic rugos, lizozomi, vezicule acoperite și poartă denumirea de *arie Golgi*.

Astfel, complexul Golgi asigură următoarele funcții: a) de *transport*; b) de *modificare post-sintetică* a proteinelor; c) de *segregare și complexare* a substanțelor sintetizate; d) de *condensare* și împachetare a substanțelor sintetizate cu formarea veziculelor de secreție; e) de *formare a lizozomilor*.

Reticulul endoplasmatic rugos, aparatul Golgi și granulele de secreție constituie un spațiu continuu, care ne amintește o linie de asamblare, unde fiecare proces este delimitat în spațiu și timp. Evenimentele date se pot urmări cu ușurință în celulele secretoare și au primit denumirea “ciclul secretor”. Conform opiniilor moderne, acesta se constituie din următoarele etape:

a) *sinteza proteinelor menite exportului* are loc la nivelul ribozomilor atașați pe partea externă a reticulului endoplasmatic prin asamblarea lanțului polipeptidic din aminoacizi conform programului genetic și trecerea lui ulterioară în interiorul canalelor reticulului endoplasmatic.

b) *deplasarea proteinelor nou-sintetizate spre aparatul Golgi*. Porțiunile terminale ale canalelor reticulului endoplasmatic, ocupate de proteinele sintetizate, pierd ribozomii, iar veziculele mici, apărute prin strangulare și detașare se îndreaptă spre aparatul Golgi;

c) *modificarea postsintetică, complexarea, maturizarea și condensarea proteinelor* în structurile complexului golgian, finalizează cu determinarea configurației spațiale a moleculelor proteice nou-sintetizate; deplasarea lor ulterioară prin compartimentele aparatului Golgi este vectorială: de la fața “cis” spre latura “trans”;

d) *depozitarea proteinelor sintetizate* în formă de vezicule de secreție împachetate;

e) *eliminarea (evacuarea) granulelor de secreție prin exocitoză.*

Sistemul energetic al celulei – mitocondriile. Pentru a-și efectua activitățile specifice, precum și pentru menținerea echipamentului structural antrenat în aceste funcții, toate celulele depind în mod critic de energie. Pe parcursul evoluției, celulele animale și-au format 2 modalități de obținere a energiei – prin glicoliză, care se desfășoară în hialoplasmă, și prin fosforilarea oxidativă în mitocondrii.

Termenul mitocondria a fost propus de Benda (1897) pentru a marca numeroase formațiuni de cele mai diverse forme – sferică, alungită, ovalară, de bastonaș, fibre etc., localizate în citoplasma celulelor animale și observate în microscopul optic. Ulterior, prin microscopia electronică s-a constatat că mitocondriile se pot deplasa liber, contopi una cu alta sau invers – se pot divide. Numărul lor în diferite celule variază în limite foarte mari – de la câteva până la sute (de ex., celulele ficatului – hepatocitele conțin cca 1000 mitocondrii, ceea ce constituie 25% din masa lor). Dimensiunile mitocondriilor, cât și forma lor, variază, în unele cazuri (de exemplu, fibrele musculare striate, celulele tuburilor proximale ai nefronului), mitocondriile formează o structură gigantică cu aspect de rețea (reticul mitocondrial). Mitocondriile, fiind ghidate de elementele citoscheletului, își schimbă permanent poziția în citoplasmă, însă de regulă, se rețin în domeniile cu intensă activitate funcțională (reticulul endoplasmatic, pompele ionice, elementele contractile din țesutul muscular etc.).

Indiferent însă de număr, formă sau de celula în care se află, mitocondriile au aceeași structură. Conform datelor microscopiei electronice, ele prezintă formațiuni cavitare limitate la exterior de o membrană neîntre ruptă, numită *membrană mitocondrială externă*. Structural ea este asemănătoare plasmalemei, conține numeroși receptori, proteine de transport și canale ionice, ce asigură trecerea substanțelor din citozol în interiorul mitocondriilor sau invers. Spre interiorul organitei, se situează a doua membrană – *membrana mitocondrială internă*. Deși este o membrană biologică standard, aceasta se deosebește printr-un bogat conținut de proteine (cca 80%) – proteine de transport, proteine-enzime și proteinele complexului ATP-sintetazei. Grație conținutului bogat de fosfolipide, membrana mitocondrială internă prezintă o permeabilitate foarte redusă pentru ioni. Membrana mitocondrială internă formează numeroase invaginări, numite *criste*

mitocondriale. În majoritatea celulelor cristele au formă de pliuri, dar se întâlnesc și în formă de tuburi. Numărul și suprafața totală a cristelor sunt în funcție directă de activitatea mitocondriilor. Pe suprafața cristelor se află numeroase formațiuni în formă de bastonaș de tobă sau ciupercă, numite *oxiozomi*. Anume aceste structuri sunt implicate în procesele de oxidare cuplată cu fosforilarea și sinteza de ATP.

Decuplarea proceselor de oxidare și fosforilare conduce la sporirea degajării căldurii, fenomen caracteristic pentru țesutul adipos brun răspândit la nou-născuți și specializat în termogeneză și pentru alte țesuturi sub influența hormonilor tiroidieni. Fenomenul decuplării este indus de o proteină specifică – termogenina. Termogenina este implicată în patogenia unor boli de metabolism, cum sunt unele variante ale obezității.

Între membrana mitocondrială externă și cea internă se află un spațiu închis, numit *spațiu intermembranar*, care se răspândește și în interiorul cristelor și se caracterizează printr-o densitate electronică mică.

Membrana mitocondrială internă include *matricea mitocondrială* cu caracter amorf și de densitate crescută. Dintre proteinele ce se conțin în matricea mitocondrială predomină enzimele – circa 200, care asigură metabolismul energetic în mitocondrii.

Mitocondriile posedă ribozomi și genom propriu, reprezentat de o moleculă de ADN inelară cu sediul în matrice. Acesta asigură sinteza ARN de informație, de transport și ribozomal, precum și sinteza unor proteine, inclusiv și celor din componența ribozomilor mitocondriali. Proteinele sintetizate în mitocondrii sunt destinate uzului propriu și, de regulă, reprezintă proteine integrale din membrana organitei. Majoritatea enzimelor, precum și alte proteine mitocondriale, sunt codificate de către ADN-ul nucleului și sintetizate în citoplasmă.

Zigotul – organismul unicelular, apărut în rezultatul fecundării, moștenește numai ADN-ul mitocondrial de la mamă. Fenomenul dat în ultima vreme este utilizat în criminalistică pentru identificarea persoanelor și în studiile de caracter istorico-etnografic. Astfel, utilizând metoda analizei ADN-ului mitocondrial, s-a constatat că toți oamenii de pe Terra provin de la una și aceeași mamă, numită, la figurat, Eva mitocondrială.

Matricea mitocondrială este bogată în cationi de Ca și Mg, necesari în menținerea activității enzimelor. Durata vieții mitocondriilor este de circa 10 zile. Mitocondriile “îmbătrânite” sunt digerate prin autofagie, iar cele noi apar prin dividerea celor preexistente. Diferite substanțe toxice, stări patologice pot afecta structura organitei, deseori ireversibil. Este cunoscut un șir (peste 80) de patologii, generic numite boli mitocondriale, multe din ele cauzate de mutațiile în ADN-ul organitei.

Numărul mare de mitocondrii în citoplasma celulei determină colorarea ei oxifilă (cu coloranți acizi).

Sistemul de digestie intracelulară. Lizozomii, endozomii și peroxizomii.

Lizozomii. Primele descrieri ale lizozomilor țin de numele lui Cristian De Duve (1949). Ulterior, structura și semnificația lor funcțională au fost concretizate cu metode electronoptice, bio- și histochimice. Lizozomii prezintă corpusculi veziculoși cu un diametru de 0,5-1 μm, delimitați de o membrană standard și sunt prezenți, cu excepția hematiilor, în toate celulele omului.

Lizozomii conțin un bogat arsenal de hidrolaze – cca 60, care, conform substratului scindat, se clasifică în: proteaze, lipaze, glicozidaze, nucleaze, fosfolipaze, fosfataze și sulfataze. La un PH acid (4-5) hidrolazele se activează și asigură degradarea tuturor substanțelor din componența celulelor și țesuturilor până la monomeri – aminoacizi, monozaharide, acizi grași. Atât numărul lizozomilor, cât și garnitura de hidrolaze pe care o conțin, variază nu numai de la un țesut la altul, dar sunt diferite și în celulele aceluiași organ.

Hidrolazele lizozomilor sunt sintetizate în reticulul endoplasmatic rugos și treptat vehiculate în aparatul Golgi, unde după prelucrarea corespunzătoare, enzimele sunt împachetate în membrane. Structurile veziculoase astfel apărute poartă denumirea de *lizozomi primari* sau vezicule cu hidrolaze, enzimele cărora sunt inactive.

Lizozomii asigură digestia intracelulară prin fuzionarea lor cu endozomii. Lizozomii primari și endozomii au 2 trăsături de bază: a) în membrana ce-i limitează se conțin pompe protonice ATP-dependente, activitatea cărora asigură formarea în interiorul lizozomilor a mediului acid necesar în activarea hidrolazelor; b) conțin receptori specifici, implicați în recunoașterea reciprocă și ulterioara lor fuzionare.

Din momentul confluenței lizozomului primar (veziculele cu hidrolaze)

cu un endozom, structura poartă denumirea de *lizozom secundar*, *vacuolă digestivă* sau *fagolizozom*. Monomerii apăruiți în rezultatul degradării substanțelor endocitate traversează membrana fagolizozomului și, ajunși în hialoplasmă, sunt utilizați în interesele celulei date, fiind implicate în metabolismul plastic sau energetic. În unele cazuri, degradarea conținutului fagolizozomilor nu este definitivă. Ca rezultat, substanțele nedigerate treptat se acumulează în interiorul lor, iar structura apărută astfel se numește *telolizozom* sau *corp rezidual*. De regulă, corpii reziduali sunt excitați din celulă, dar se pot reține, acumulându-se, iar conținutul lor se transformă în lipofuscină (pigment de vârstă, caracteristic pentru fibrele musculare, celulele nervoase).

Digestie intracelulară se poate manifesta în 3 variante: *heterofagia*, *autofagia* și *crinofagia*.

Prin heterofagie se subînțelege dezintegrarea enzimatică a substanțelor captate prin endocitoză (bacterii, viruși, celule alterate sau fragmentele lor, macromolecule etc.).

Autofagia reprezintă procesul de dezintegrare a componentelor uzate sau modificate ale citoplasmei. Astfel, porțiuni ale reticulului endoplasmatic, mitocondrii, ribozomi etc. sunt îmbrăcate în membrane, iar veziculele apărute astfel, numite *autofagozomi*, ulterior fuzionează cu lizozomii, formând *autofagolizozomii*, evoluția evenimentelor din interiorul cărora fiind similară celor descrise mai sus. Autofagia asigură regenerarea (reînnoirea) permanentă a componentelor citoplasmei, deoarece fiecare dintre ele au o durată de viață bine stabilită (vârsta organitelor unui neuron din creier la un individ în etate nu depășește 30 de zile; citoplasma unui hepatocit se reînnoiește totalmente în decursul unei săptămâni). În unele stări extreme, cum este inaniția, autofagia se intensifică considerabil. Autofagia poate fi considerată și ca un mecanism de menținere a echilibrului structural în funcție de necesitățile funcționale.

Crinofagia are loc numai în celulele secretoare, când lizozomii, conflând cu veziculele de secreție descompun conținutul lor, astfel asigurând controlul asupra cantității produsului sau modificându-i structura (de exemplu, în glanda tiroidă fermentii lizozomilor hidrolizează tiroglobulina cu formarea hormonului definitiv – tiroxinei).

Grație complexului enzimatic pe care-l conțin, lizozomii se implică nemijlocit în toate procesele patologice, însoțite de leziuni ale celulelor, de involuția sau moartea lor. În asemenea cazuri, enzimele lor afectea-

ză citolema și trec în spațiile intercelulare, ajungând, în cele din urmă, în sânge (depistarea biochimică a unor enzime lizozomale permite stabilirea diagnosticului în caz de necroză miocardică sau hepatită). Protejarea organismului contra agenților bolilor infecțioase depinde în mod direct de funcționarea normală a sistemului lizozomal al unor celule specializate – a leucocitelor neutrofile și macrofagelor. Există agenți patogeni, care compromit heterofagia normală.

De exemplu, bacilii tuberculozei, bruceliozei, toxoplasmele produc substanțe, care împiedică fuzionarea lizozomilor cu endozomii, astfel rămânând nestingheriți în interiorul acestora și, în cele din urmă, distrugând celula.

Alte boli, genetic determinate, sunt provocate de lipsa uneia sau a mai multor enzime lizozomale. Astfel de maladii se numesc tezaurismoze sau boli lizozomale de depozit și se manifestă prin acumularea treptată în lizozomi ai substratului enzimei-lipsă (unele variante de obezitate, boala Tay-Sachs etc.).

Peroxisomii au fost descriși pentru prima dată în 1954 în nefrocite, dar conceptul științific cu argumentarea lor ca organite celulare îi aparține lui De Duve. Structura peroxizomilor este simplă: ei se prezintă drept corpusculi ovalari sau sferici cu un diametru de 0,2-0,5 μm , înconjurați de o membrană biologică standard. De regulă, matricea peroxizimilor este amorfă, dar în unele celule conține în centru o structură densă, cunoscută sub denumirea de "miez" sau *cristaloid*. Este stabilit că enzimele peroxizomilor sunt sintetizate în citozol de către polizomi și ocupă cavitatea veziculelor, înainte ca ele să se detașeze de la peretele reticulului endoplasmatic, din care se formează. Matricea peroxizomilor conține *catalaze* și un set de *oxidaze*, iar miezul – *uratoxidază*. Oxidazele sunt implicate în reacțiile de generare/descompunere a peroxidului de hidrogen, care ulterior este utilizat de catalaze la oxidarea alcoolilor, fenolului, acidului formic, formaldehidului, astfel asigurând funcția de bază a peroxizomilor – detoxifierea (prin ce se explică abundența peroxizomilor în celulele ficatului).

Astăzi sunt cunoscute 12 patologii congenitale cauzate de afectarea peroxizomilor.

Citoscheletul. Un șir de proteine majoritare din citosol, polimerizându-se, formează organite amembranare – *microfilamentele, filamentele intermediare și microtubulii*. Acestea, răspândindu-se într-un mod riguros

controlat, constituie o structură tridimensională foarte complexă numită citoschelet.

Microfilamentele au grosimea de 5-7 nm și reprezintă o spirală dublă de F-actină (F-actină – actină filamentară), care apare ca entitate structurală în rezultatul polimerizării în prezența ionilor de Ca a G-actinei (actină globulară) din citozol. În afară de actină – componentul de bază al microfilamentelor, acestea conțin și alte proteine, cum sunt tropomiozina, troponina etc.

Microfilamentele sunt prezente în toate celulele omului și se pot repartiza solitar sau se organizează în fascicule sau rețele. În țesutul muscular striat au o organizare strict ordonată, ceea ce asigură (împreună cu miozina) contractia; în unele tipuri de celule epiteliale participă la formarea microvilozităților. Concentrându-se la periferia citoplasmei, microfilamentele (împreună cu ceilalți constituenți ai citoscheletului) formează zona corticală pentru a menține forma celulei dar și pentru a o modifica: microfilamentele acestei zone interacționează cu plasmalema (prin intermediul proteinelor integrale), participă la emiterea faldurilor în procesul endocitozei, la edificarea joncțiunilor de adezivitate.

Astfel, microfilamentele participă la realizarea următoarelor funcții:

- contractia țesuturilor musculare;
- modificarea plasmalemei în endo- și exocitoză;
- deplasarea vectorială a organitelor celulare, veziculelor de secreție și de transport;
- asigură citotomia celulelor în mitoză;
- formează scheletul microvilozităților și stereocililor;
- participă la edificarea unor joncțiuni intercelulare.
- asigură mobilitatea unor celule (leucocite, macrofage).

Filamentele intermediare reprezintă ansambluri proteice răsucite și neramificate, ating în grosime cca 10 nm. Deși sunt răspândite în toate celulele, filamentele intermediare se deosebesc prin caracteristicile lor biochimice și imune. În baza acestor proprietăți, astăzi sunt cunoscute următoarele clase ale filamentelor intermediare:

1. filamentele de keratină caracteristice celulelor epiteliale;
2. filamentele de vimentină, prezente în celulele de proveniență mezenchimală;
3. filamentele de desmină, localizate în miocite și fibrele musculare striate;

4. neurofilamentele în celulele nervoase (neuroni);
5. gliofilamentele în celule gliale ale țesutului nervos);
6. filamentele de laminină, prezente în nucleul tuturor celulelor.

Tipul histogenetic al filamentelor intermediare se păstrează și în cazul transformării maligne a celulelor. Fenomenul dat are importanță în practica medicală pentru identificarea provenienței tumorilor și aprecierea tacticii în tratamentul acestora.

Funcțiile filamentelor intermediare:

- de sprijin (susținere);
- ghidarea direcționată a organitelor, veziculelor de secreție și de transport, endozomilor;
- menținerea formei corpului și a prelungirilor neuronilor;
- organizarea miofibrilelor – ansambluri contractile a țesutului muscular striat.

Microtubulii sunt componenți structurali ai citoscheletului cu aspectul unui cilindru cavităru cu diametrul 24-25 nm și lungimea cca 50 nm. Perețele microtubulilor este constituit din 13 protofilamente de A- și B-tubuline aranjate în formă de spire paralele. O extremitate a fiecărui microtubul – “capătul minus” – este fixată de un component al centriolului (vezi mai departe), numit satelit sau organizator al microtubulilor, iar alta “capătul plus” – este liberă. Integritatea microtubulilor depinde în mod direct de echilibrul dintre procesele de asamblare și dezasamblare ale tubulinelor A și B. La o concentrație redusă a ionilor de Ca^{++} și în prezența unor proteine specifice, are loc polimerizarea tubulinelor, prin urmare, și creșterea microtubulilor în lungime. În alte condiții, tubulinele tot din regiunea capătului “plus” se dezassemblează, astfel scurtând organita.

Rolul funcțional al microtubulilor:

- asigură obținerea (în afară de cea sferică) și menținerea formei celulelor;
- în calitate de factor de sprijin, le revine rolul hotărâtor în menținerea structurii axonilor și dendritelor neuronilor;
- prezintă căi de transport, în lungul cărora se deplasează granulele de pigment (în pigmentocite), veziculele de transport și de secreție, veziculele cu mediatori (în neuroni), mitocondriile;
- constituie fusul mitotic, asigurând deplasarea cromozomilor în mitoză celulară;
- combinându-se în dublete sau triplete, constituie componentul structural de bază al centriolilor și corpusculului bazal, cililor, flagelului.

Deplasarea vectorială a structurilor subcelulare este asigurată de proteine translocatoare – kinezina sau dineina, care cu un capăt se fixează de structura menită deplasării, iar cu celălalt, utilizând energia ATP, “pășește” pe suprafața microtubulilor.

Diferite substanțe (vinblastina, colchicina) inhibă polimerizarea tubulinelor sau dezintegrează microtubulii deja formați, provocând, în cele din urmă, dezintegrarea celulei. Preparatele, care posedă proprietatea de a dezintegra tubulinele fusului mitotic, stopează, prin urmare și mitoză celulelor, fiind utilizate în tratamentul tumorilor.

Centrozomul. T. Boveri în 1895 descrie un corpuscul compact, de regulă, situat deasupra nucleului, numindu-l “cytocentrum”. Ulterior s-a constatat că structura descrisă este formată din două subunități, fiind numită *diplozom*. Diplozomul este înconjurat de o zonă citoplasmatică clară, ce conține numeroase structuri filamentoase orientate radial, cu denumirea de *astrosferă*. Structural, diplozomul, împreună cu astrosfera, constituie o organită unică, numită astăzi *centrozom* (centru celular).

Structura fină a centrozomului a fost elucidată odată cu implementarea microscopului electronic. Cei doi centrioli din componența diplozomului sunt situați perpendicular unul față de altul, fiecare din ei prezintă un cilindru cu o lungime de cca 0,35-0,5 nm și cu un diametru de 0,15-0,2 nm. Peretele centriolului este constituit din 9 triplete de microtubuli bine alipii unul altuia, tripletele fiind consolidate prin intermediul unor “brațe” proteice. Fiecare din cele 9 triplete este unit cu o structură globulară numită satelit, de la care radial pornesc microtubulii astrosferei.

Unul din centriolii diplozomului este activ și-i numit matern, iar cel de al doilea – filial, este inactiv. Celula în interfază conține o singură pereche de centrioli (un diplozom), care asigură inițierea polimerizării tubulinelor în microtubuli, aceștia fiind necesari în edificarea citoscheletului. La înmulțirea celulelor centrozomul se dublează și asigură formarea fusului de diviziune.

Cilii (în lat. Cilium – geană) fac parte din organitele speciale. Ei asigură deplasarea direcționată a mucusului pe suprafața epiteliului mucoasei căilor respiratorii, trompelor uterine. Reprezintă numeroase prelungiri apicale ale celulelor, în constituirea cărora se implică citolema și citoplasma. Cilii au un diametru constant de 300 nm și o lungime de 5-10 μm. În locul de pornire a fiecărui cil în citoplasmă se localizează o formațiune – *cor-*

pusculul bazal cu structură asemănătoare centriolului. Corpusculul bazal servește ca centru de asamblare a *axonemei* (miezul) cilului. Axonema prezintă un cilindru de lungimea cilului, format din nouă perechi de microtubuli la periferie și una în centru; astfel, formula axonemei este $(9 \times 2) + 2$, cea a centriolului – $(9 \times 3) + 0$. Perechea centrală este consolidată cu cele periferice, care la rândul lor – cu plasmalema prin intermediul unor fibre radiale. Duplele periferice sunt legate reciproc cu “brațe” de dineină – o proteină cu activitate enzimatică (scindează ATP).

Flagelul (din lat. flagellum – bici) la om este caracteristic numai gameților masculini și asigură mobilitatea celulei în mediul lichid. Structural, cu excepția lungimii și a numărului elementelor de susținere, el poate fi comparat cu cilul.

Mecanismul mișcării cililor și al flagelului nu este elucidat definitiv. Se presupune că brațele de dineină în prezența ionilor de Ca, utilizând energia ATP-lui, “pășesc” succesiv pe suprafața microtubulilor învecinați, dar relaxarea lor este pasivă. Prin mișcările lor coordonate, cili celulelor epiteliale din căile respiratorii deplasează spre exterior fluidele de pe suprafața mucoasei, prin urmare, și particulele solide, bacteriile, virusurile inspirate odată cu aerul și alipite de mucus. În trompele uterine undularea cililor contribuie la propulsarea zigotului spre cavitatea uterului.

În unele afecțiuni, fie genetic determinate, fie de altă natură, are loc dereglarea sintezei dineinei sau a proteinelor din celelalte constituenți ale axonemei și cili rămân imobili. Astfel de indivizi suferă de boli cronice ale aparatului respirator (traheite, bronșite), rămân sterili (dacă ne referim la flagelul spermatozoizilor). Unele substanțe chimice – vaporii de fenol, nicotina, respirația cu oxigen curat provoacă atrofia cililor din căile respiratorii. În unele patologii pot apărea celule înzestrate cu un singur cil gigant (în căile biliare, în ducturile excretorii ale pancreasului, în glanda tiroidă etc.), semnificația funcțională a cărora nu este clară, dar se poate de presupus că sunt implicați în chemorecepție.

Incluziunile reprezintă structuri provizorii ale citoplasmei, care pot apărea sau dispărea în funcție de activitatea metabolică sau funcțională a celulei. (*Structuri provizorii* – termen utilizat în caracteristica incluziunilor, nu este reușit, deoarece unele, cum sunt hemoglobina, melanina sunt

permanente în citoplasma celulelor corespunzătoare). Conform conținutului, se deosebesc următoarele tipuri de incluziuni: *trofice*, de *secreție*, de *excreție* și *pigmentare*.

Incluziunile trofice sunt substanțele de rezervă depozitate în citozol pentru acoperirea necesităților metabolice ale celulei date sau a întregului organism. Ca exemplu poate servi glicogenul – polimer al glucozei, depozitat în celulele hepatice, în fibrele musculare striate și utilizat ca sursă energetică; lipidele stocate în citoplasma celulelor în formă de picături de diferite dimensiuni și servesc ca sursă de materie plastică sau energetică. În unele cazuri, cum sunt adipocitele (celulele țesutului adipos), depozitarea și metabolizarea lipidelor este funcția de bază a acestor celule. Ca incluziuni proteice pot fi considerate și produșii sintetizați de reticulul endoplasmatic provizoriu aflate în citoplasmă.

Incluziunile de secreție sunt caracteristice pentru celulele secretoare, au forma de vezicule acoperite de membrană, conținutul lor este exocitat pe măsura necesităților.

Incluziunile de excreție se aseamănă esențial cu cele de secreție, însă, de regulă, conțin metaboliți inutili, destinați eliminării din organism.

Incluziunile pigmentare sunt reprezentate de diferite substanțe de culoare ce pot avea proveniență exo- sau endogenă. Dintre ele pot fi numite hemoglobina eritrocitelor (pigment respirator), hemosiderina din macrofage (produs al metabolismului hemoglobinei), melanina. Ultima este caracteristică pentru celulele specializate – melanocite și protejează organismul de acțiunea dăunătoare a razelor ultraviolete. Un alt reprezentant al incluziunilor pigmentare este lipofuscina –pigmentul de vârstă, de uzură, care cu timpul se acumulează în celulele nervoase, fibrele musculare etc.

Nucleul

Nucleul este componentul fundamental ce include genomul celulei și, prin urmare, determină întreaga ei viață și activitate.

Majoritatea celulelor conțin un singur nucleu, însă există numeroase excepții de la această regulă. De exemplu, celulele ficatului, miocardului pot conține 2 nuclee; osteoclastele, megacariocitele de la 10 până la 20 sau mai multe. Forma nucleului celulelor poate fi diferită: alungită, lobată, sferică, de bastonaș etc., dar predomină cea sferică sau ovoidă. Localizarea nucleului este dependentă de forma celulei: în cele rotunde, plate, cubice, de regulă, se situează în centru; în cele prismatice se dispun în porțiunea bazală; în adipocite nucleul este deplasat la periferie. Diametrul nucleelor

se încadrează între 3-5 μm , însă poate varia esențial nu numai de la o celulă la alta, dar chiar la unul și același tip de celule – în funcție de nivelul activității.

Structura nucleului. În nucleul celulelor în interfază (perioada între 2 diviziuni) se disting următoarele componente: 1) învelișul (aneloapa) nuclear; 2) *lamina nucleară*; 3) *cromatina*; 4) *nucleolul*; 5) *matricea nucleară* (nucleoplasma). Cromatina și nucleolul nu sunt entități ca atare, ci reflectă diferite stări ale cromozomilor (moleculilor de ADN).

Învelișul nuclear, numit și *nucleolemă* sau *kariolemă*, separă conținutul nucleului de citoplasmă și în microscopia optică poate fi doar intuit. Conform datelor microscopiei electronice, învelișul nuclear este constituit din 2 foițe: a) *membrana nucleară externă* și, b) *membrana nucleară internă*, care limitează un spațiu de 15-40 nm, numit *cisternă perinucleară*.

Membrana nucleară externă reprezintă o continuare a membranei rețiculului endoplasmatic rugos. Aceasta se confirmă prin faptul că au aceeași structură moleculară a bistratului lipoproteic și un echipament enzimatic identic. Ribozomii atașați de membrana nucleară externă sunt implicați în sinteza proteinelor ce vor fi trecute în cisterna perinucleară. Forma membranei nucleare externe este menținută de o rețea fină de filamente intermediare de vimentină, situată pe versantul ei citoplasmatic.

Membrana nucleară internă este lipsită de ribozomi și prin intermediul proteinelor sale integrale este asociată de o structură numită *lamină nucleară*, cu aspect de rețea și constituită din filamente de *laminină*. Lamina joacă un rol decisiv în menținerea formei nucleului, în arhitectonica cromatinei, în organizarea complexelor-por, în reasamblarea cariomei la finele mitozei.

În anumite locuri, membranele învelișului nuclear se contopesc pentru a forma orificii speciale cu un diametru de 90 nm și numite *pori nucleari*. Fiecare por nuclear este prevăzut cu un diafragm din structuri globulare și fibrilare, care în ansamblu constituie *complexul-por*. Acesta se prezintă ca o simetrie octogonală, formată din 3 inele, fiecare fiind constituit din 8 granule. Primul inel se localizează la nivelul membranei nucleare externe, al doilea – la nivelul celei interne, iar al treilea ocupă partea centrală a porului. Fiecare granulă din componența inelelor atinge în diametru cca 25 nm și este înzestrată cu numeroase filamente ce susțin granula centrală situată în mijlocul porului. În componența complexelor-por au fost identificate numeroase proteine (câteva sute), inclusiv proteine-receptori. Func-

țional, complexe-le-por constituie un sistem integrat, care asigură nu numai recunoașterea substanțelor, dar utilizând energia ATP-ului asigură translocarea lor selectivă: proteinele și alte numeroase substanțe spre nucleu, și invers, în citoplasmă sunt trecute toate formele de ARN și subunitățile de ribozomi. Numărul porilor nucleari poate atinge 3000-4000, este variabil și direct proporțional cu activitatea sintetică a celulei date, însă diametrul porilor rămâne constant.

Cromatina – termen apărut în trecutul istoric al citologiei utilizat pentru descrierea substanței colorate din interiorul nucleului tuturor celulelor (din grec. croma – vopsea, colorant). Ea poate avea aspectul de fire, de granule, de conglomerate, iar în mitoza celulei apare ca structuri ușor de identificat, numite cromozomi. Ca entitate chimică, acestea reprezintă molecule de ADN complexate cu proteine și ARN. O moleculă de ADN constituie materia genetică a unui cromozom și poate atinge în lungime cca 5 cm, astfel, lungimea totală a moleculelor de ADN din cei 46 cromozomi ce formează genomul unei celule somatice la om va fi de 1,7-2 metri. Pentru a încadra toate moleculele de ADN într-un compartiment atât de mic, cum este nucleul, se antrenează câteva niveluri de împachetare (condensare) a cromatinei cu participarea proteinelor histone. Cel mai înalt grad de condensare a cromatinei are loc în metafaza mitozei (moment potrivit pentru analiza cromozomilor). La aplicarea unei metode speciale, numită colorare diferențială, fiecare pereche de cromozomi capătă un aspect caracteristic și, prin urmare, poate fi identificată. Conform dimensiunilor, aspectului, repartizării sectoarelor colorate, cromozomii din celulele somatice la om au fost clasificați în 7 grupuri – A, B, C, D, E, F, G, care împreună constituie *cariotipul*.

În interfază gradul de condensare pe parcursul unei molecule de ADN este diferit. Porțiunile moleculelor de ADN necondensate, de pe care are loc transcripția informației, poartă denumirea de *euromatină* (cromatină activă, lucrătoare), nu este vizibilă în microscopul optic (nu se colorează). Sectoarele condensate nu sunt accesibile pentru citirea informației genetice și au primit denumirea de *heterocromatină* (din grec. hetero – străin). În microscopia fonică ea apare ca structuri intens colorate, cu aspect de granule sau conglomerate. Moleculele de ADN, prin intermediul proteinelor nehistone, sunt ancorate de lamina nucleului. Raportul dintre eu- și heterocromatină este caracteristic pentru fiecare celulă în parte și servește la aprecierea activității funcționale a acestora: cu cât mai mult predomină

eucromatina, cu atât mai intensă este activitatea sintetică a celulei date și invers. În mitoză, când cromatina atinge cel mai înalt grad de condensare (se asamblează în cromozomi), activitatea sintetică a celulei este nulă.

Stabilitatea chimică a cromatinei este o condiție crucială în activitatea normală a celulelor, prin urmare, și a întregului organism. Defectele apărute în structura moleculelor de ADN, indiferent de factorii cauzali, sunt reparate de un sistem enzimatic propriu al nucleului. Capacitatea celulelor omului de a-și repara defectele ADN-ului scade cu 1% în fiecare an de viață. Fenomenul dat poate fi considerat nu numai un mecanism de îmbătrânire a organismelor, dar și o cauză a transformării maligne a celulelor. În alte cazuri, defectele de structură ale moleculelor de ADN nu pot fi reparate și, întru prevenirea acumulării celulelor defectuoase, se declanșează moartea programată a celulei date – *apoptoza*.

Nucleolul poate fi vizualizat în nucleul celulelor în interfază și are aspectul unei structuri rotunde sau ovale intens colorate. Dimensiunile nucleolului se încadrează între 1-5 μm și depinde în mod direct de activitatea de sinteză a proteinelor în citoplasmă, iar numărul lor depinde de gradul de ploidie a nucleului. Nucleolul nu prezintă o entitate de sine stătătoare, ci locul de concentrare a buclelor cromozomilor ce conțin copiile genelor (mai mult de 400) codificatoare ale ARN-urilor ribozomale. Aceste bucle constituie împreună *organizatorul nucleolar* și aparțin (la om) perechilor 13, 14, 15, 21 și 22 de cromozomi. Prin aceasta se explică dispariția nucleolilor în profaza mitozei și reasamblarea lor în telofază.

La microscopul electronic în nucleol deosebim două componente: *fibrilară* și *granulară*. Componenta fibrilară ocupă partea centrală a nucleolului, include numeroase structuri filamentoase cu grosimea de 5-8 nm și reprezintă transcriptul primar al ARN-urilor ribozomale. Acestea sunt prelucrate de către enzimele corespunzătoare cu formarea de precursori a subunităților ribozomale, care reprezintă componentul granular al nucleolului. După maturizare (combinarea ARNr cu proteinele transportate din citoplasmă), subunitățile ribozomale prin pori părăsesc nucleul pentru a asigura sinteza proteinelor în citoplasmă.

Analiza dimensiunilor, formei și numărului nucleolilor este utilizată în oncologia practică cu scop diagnostic.

Nucleoplasma (karioplasma) sau matricea nucleului în interfază este constituită din proteine nonhistone, apă, ioni, enzime. Proteinele nonhistone se organizează într-o rețea specifică, care menține forma nucleului,

participă în determinarea arhitecturii cromozomilor atât în interfază, cât și în mitoză. La periferia nucleului, în nemijlocită vecinătate cu membrana nucleară internă, proteinele matricei – lamininele – organizează lamina nucleară. Pe elementele fibrilare ale matricei nucleare se localizează enzimele responsabile de sinteza ADN-ului și ARN-urilor.

Ciclul celular

Conform Teoriei Celulare, orice celulă a organismului poate apărea numai dintr-o celulă preexistentă. Perioada de timp cuprinsă între momentul apariției celei și până la finele propriei diviziuni sau până la moartea ei poartă denumirea de *ciclu celular*. Pe parcursul ciclului celular are loc reproducerea, transmiterea și controlul realizării informației genetice conținută în celula dată. Ciclul celular se împarte în 2 perioade de timp: *interfaza* – intervalul între două diviziuni și *mitoza*.

Interfaza ocupă aproximativ 90% din durata ciclului celular și, conform esenței proceselor ce au loc, se împarte în 3 intervale succesive, numite: a) *perioada G₁*, (din eng. Gap – interval) – postmitotică sau presintetică; b) *perioada S* – sintetică; c) *perioada C₂* – postsintetică sau premitotică.

Perioada G₁ începe din momentul apariției celei ca entitate biologică și poate dura de la câteva ore până la câteva zile. Procesele vitale încep cu decondensarea cromatinei, reasamblarea organizatorului nucleolar și declanșarea transcripției informației genetice. Toate aceste evenimente se desfășoară pe fundalul unui consum pronunțat de energie, al sintezei intense de ARN, subunităților de ribozomi și a proteinelor. În perioada G₁ se sintetizează un grup de proteine specifice (vezi mai jos), care vor asigura trecerea celei printr-un punct nodal – punctul R (de restricție) și începutul următoarelor perioade – S (sintetică).

Perioada S (sintetică) se manifestă printr-o serie de evenimente, care vor asigura transmiterea viitoarei celei a informației genetice:

- replicarea (dublarea) cantității de ADN, prin urmare, cromozomii devin bicromatidieni (2n 4c);
- sinteza atât a proteinelor histone, cât și a celor nonhistone necesare în compactizarea (împachetarea) cromatinei;
- dublarea centrozomului.

Perioada G₂ urmează după intervalul S și durează 2-4 ore. Evenimentele de bază din această perioadă se reduc la pregătirea celei pentru mitoză – se maturizează centrozomul nou-format, se sintetizează și se acumulează

ATP, toate tipurile de ARN, precum și tubulinele necesare pentru asamblarea fusului mitotic.

Mitoza. Diviziunea celulei sau perioada M ocupă numai 10% din durata ciclului celular și include 2 evenimente fundamentale: a) repartizarea identică a informației genetice – mitoza propriu-zisă sau cariokineza și b) împărțirea citoplasmei – citotomia. Mitoza (cariokineza) este unica cale de autoreproducere a tuturor celulelor eukariote. Ea implică un proces continuu, însă conform consecutivității și esenței evenimentelor care au loc, poate fi divizată convențional în 4 faze consecutive ce diferă între ele: *profaza*, *metafaza*, *anafaza* și *telofaza*.

Profaza începe cu condensarea și spiralizarea progresivă a cromatinei (moleculilor de dezoxiribonucleoproteide), proces ce conduce la încetarea transcripției și apariția cromozomilor vizibili în microscop și care prezintă un ghem de structuri fibrilare ce ocupă întregul teritoriu nuclear. La sfârșitul profazei se poate constata că fiecare cromozom este constituit din 2 cromatide fixate între ele la nivelul centromerului. În rezultatul reorganizării cromatinei dispare nucleolul.

Fosforilarea proteinelor lamininei nucleare provoacă dezintegrarea învelișului nuclear și transformarea lui în numeroase vezicule membrana-re. În rezultatul dispariției anvelopei nucleare, cromozomii se află dispuși liber în citoplasmă. Centriolii dublați în perioada S a ciclului celular se deplasează la polii celulei și inițiază polimerizarea intensă a tubulinelor, proces ce conduce la apariția a 3 tipuri de microtubuli:

a) microtubulii centromerici – pornesc de la un centriol, iar cu capătul distal se unesc cu proteine speciale – cinetocori, localizate în regiunea centromerului fiecărei cromatide;

b) microtubulii polari – fixează reciproc centriolii;

c) microtubulii astrali cu traiect radial, capătul distal al cărora se fixează în citolemă;

Pe parcursul profazei suportă schimbări esențiale și aparatul sintetic al celulei: reticulul endoplasmatic rugos și complexul golgian se descompun în numeroase cisterne și vezicule mici, fapt ce reduce numărul ribozomilor atât atașați, cât și al celor liberi.

Metafaza. Condensarea cromatinei atinge culminația, de aceea perioada dată este optimă în studierea cariotipului. Polimerizarea tubulinelor și asamblarea fusului mitotic se termină. În același timp, cromozomii se plasează în regiunea ecuatorului celulei, formând un tablou tipic cu denumirea

de *steauă maternă* sau *placă ecuatorială*. Cromozomii sunt menținuți în această poziție de microtubulii centromerici.

Pe suprafața fiecărui cromozom apare o fisură care, aprofundându-se treptat, separă cromatidele-surori una de alta, acestea rămânând unite între ele numai în regiunea centromerului. În perioada S informația genetică codificată în regiunea centromerilor nu se dublează. Replicarea ADN din această regiune are loc numai la sfârșitul profazei, iar finisarea acestui proces servește ca semnal pentru începutul anafazei.

Anafaza reprezintă cel mai scurt interval din durata mitozei și începe cu ruperea bruscă a legăturii din regiunea centromerului ce fixa cromatidele între ele. Ca rezultat, monocromatidele încep a se deplasa sincron spre polii celulei cu o viteză de 0,2-0,5 μm pe minut. Odată cu mișcarea cromozomilor începe și deplasarea polilor, celula devenind ovalară sau alungită. Deplasarea cromozomilor spre polii celulari este asigurată de 2 factori: a) depolimerizarea tubulinelor din regiunea capătului proximal al microtubulilor, fenomen ce conduce la scurtarea acestora; b) activarea proteinelor translocatoare, care favorizează atât mișcarea cromozomilor, cât și a polilor celulei.

Telofaza este ultima perioadă a mitozei și se manifestă prin finalizarea dezintegrării fusului mitotic, iar cromozomii monocromatidieni, ajunși deja la polii celulei formează aglomerări compacte. Vezicule membranare din citoplasmă confluiează pentru a reasambla învelișul nuclear, reticulul endoplasmatic și aparatul Golgi. Decondensarea cromatinei nucleelor nou-formate este însoțită de apariția nucleolilor.

Paralel cu evenimentele telofazei, începe *citotomia* sau împărțirea citoplasmei – proces asigurat de filamentele de actină și miozină localizate sub citolemă. Acestea, fiind concentrate în regiunea ecuatorială, formează un inel care, strangulând progresiv citoplasma, conduce, în cele din urmă, la împărțirea ei între celulele-fiice. Cariokineza asigură repartizarea identică a informației genetice între celule-fiice nou-apărute. Separarea citoplasmei, însă, nu este uniformă, deoarece nu există un mecanism de dublare a organitelor (cu excepția centrozomului). Astfel, aparatul Golgi și reticulul endoplasmatic se reassemblează din veziculele membranare în care s-au descompus anterior, mitocondriile se divid semiautonom, ribozomii se formează din subunitățile preexistente sau din ARNr și proteinele co-respunzătoare.

Esența biologică a diviziunii celulare constă în asigurarea dezvoltării

progresive a embrionului, creșterea organismului, regenerarea fiziologică și reparativă a țesuturilor. În unele cazuri, însă, dublarea cromozomilor în perioada S nu este urmată de dezintegrarea învelișului nuclear și formarea fusului mitotic. Ca urmare, cariokineza și citotomia nu se produc. Asemenea fenomen a fost numit *endomitoză*. Dublarea informației genetice conținută într-un nucleu (dublarea cantității de ADN, prin urmare și a numărului de cromozomi) se poate repeta de mai multe ori, fenomenul fiind numit *poliploidie*. Celule poliploide pot apărea și atunci când mitoză nu este urmată de citotomie și se formează 2 nuclee. Dacă o astfel de celulă (binucleată) va începe un nou ciclu de autoreproducere, atunci, în metafază, cromozomii celor 2 nuclee formează o singură stea maternă, iar diviziunea se termină cu apariția a 2 celule-fiice poliploide.

Poliploidia este un proces fiziologic, caracteristic pentru celulele ce exercită o funcție intensă. Celule tetra- sau octaploide, precum și cele binucleate, sunt frecvent întâlnite în ficat, epiteliul mucoasei vezicii urinare, în porțiunile secretoare ale pancreasului exocrin și ale glandelor salivare, în cardiomiocite. Unele dintre celulele măduvei hematogene – megacariocitele își pot realiza funcțiile numai după ce ating un grad foarte înalt de ploidizare (16-32 n).

O variantă deosebită a mitozei este *meioza* caracteristică celulelor precursoare gameților și asigură formarea celulelor sexuale cu garnitură haploidă de cromozomi.

Mitoza atipică. În unele cazuri, evenimentele caracteristice cariokinezei nu se încadrează în schema descrisă și astfel de mitoze au primit denumirea de atipice sau patologice. Factorii, care conduc la apariția mitozelor atipice, depind atât de starea fusului mitotic, cât și a centrozomului. În rezultatul acțiunii unor agenți chimici sau a altor factori în mitoză poate avea loc repartizarea inegală a materialului genetic între celulele nou-formate. Acest fenomen este numit *aneuploidie* și poate fi întâlnit frecvent în celulele canceroase.

Fusul mitotic este sensibil la acțiunea unor substanțe chimice, (numite citostatice și folosite în tratamentul cancerului) care pot împiedica polimerizarea tubulinelor sau dezintegra microtubulii deja formați. În lipsa fusului mitotic, cromozomii în metafază nu formează steaua maternă, iar deplasarea lor spre poli celulei este imposibilă. Mitozele atipice pot fi cauzate și de structura anormală a cromozomilor (cromozomi aberanți).

Reglarea ciclului celular. Durata ciclului celular variază nu numai de

la un tip de celule la altul, dar este diferită și la celulele aceluiași țesut. Mai mult, unele celule parcurg etapele ciclului celular numai în câteva ore, altele în zeci de zile sau chiar ani.

Atât stricta succesiune, cât și esența fiecărei etape a ciclului celular sunt genetic determinate.

Ciclul celular este dirijat și de un sistem complex de factori sintetizați atât de celula dată (factori interni), cât și de alte celule (factorii externi), care determină două căi posibile, pe care le poate urma celula: a) să se dividă sau, b) diferențiindu-se, să intre într-o perioadă de repaus reproductiv (perioada Go), în care celula realizează o anumită funcție. Majoritatea celulelor corpului se află în perioada Go, unele din ele pot reveni pe parcurs în perioada G₁, altele își vor epuiza rezervele funcționale și vor muri.

Evenimentele ce au loc în fiecare fază a ciclului celular, precum și reglarea lor, sunt determinate de 2 clase de substanțe: a) *ciclina* și b) *proteîn-kinaze ciclîn-dependente*. Sunt cunoscute 3 categorii de ciclina caracteristice pentru fiecare fază a ciclului celular. Ciclinele fiecărei perioade a ciclului celular activează kinazele corespunzătoare. Ultimele, prin catalizarea reacțiilor respective, asigură derularea normală a evenimentelor din fiecare fază a ciclului celular.

Influență decisivă asupra înmulțirii celulelor exercită un grup de gene, numite *protooncogene* și *antioncogene*. Protooncogenele (cca 50 la număr) sunt gene-activatoare ale procesului de autoreproducere a celulelor, deoarece codifică sinteza ciclinelor, mitogenilor, precum și asamblarea receptorilor pentru acești factori. Activarea excesivă a protooncogenelor sau modificările lor calitative pot provoca transformarea malignă a celulelor.

Antioncogenele, numite și gene-supresoare de tumori (GST), codifică diferite grupuri de proteine, unele dintre care inhibă înmulțirea celulelor, iar altele țin sub control replicarea și reparația ADN-ului. Dintre antioncogene mai profund studiată este gena p53. Ea codifică sinteza unei proteine specifice (p53) responsabilă de reparația genomului. În caz dacă restabilirea ADN nu este posibilă, proteina p53 declanșează programa autodistrugerii celulei date – apoptoza (vezi mai jos). Modificările genei p53 provoacă dereglări ale ciclului celular. Astfel de celule se înmulțesc foarte rapid și posedă semne de malignizare

Moartea celulară

Activitatea îndelungată a celulelor, de regulă, finalizează cu istovirea funcțională și îmbătrânirea lor. Potențialul de înmulțire a celulelor soma-

tice este genetic programat și treptat (cu vârsta) se reduce. Fenomenul dat este cauzat de reducerea capacității celulelor de a reacționa la acțiunea factorilor mitogeni și de a-și replica molecule de ADN. Morfologic procesele vizate se manifestă prin reducerea volumului celulei și a tuturor organelor, sporirea numărului de lizozomi, acumularea pigmentilor și a incluziunilor de lipide.

S-a constatat că potențialul proliferativ al celulelor este în relație invers proporțională cu vârsta organismului dat, și cu fiecare an de viață se reduce cu 1%. Mecanismele ce conduc la îmbătrânirea celulelor, precum și sensul biologic al acestui fenomen, până la ora actuală rămân discutabile. Conform unor opinii, îmbătrânirea celulelor reprezintă acumularea greșelilor în sinteza proteinelor. Se admite că îmbătrânirea celulelor reprezintă un mecanism de protecție contra malignizării.

Numărul celulelor dintr-un țesut sau organ este permanent controlat de mecanisme speciale, care mențin raportul normal între celulele ce mor și cele ce se divid. Prin urmare, moartea celulelor, concomitent cu proliferarea și diferențierea lor, joacă un rol decisiv în activitatea organismelor. Conform semnificației și manifestărilor morfologice, se disting 2 mecanisme de moarte celulară: *necroza* și *apoptoza*.

Necroza (din grec. nekrozis – a muri) reprezintă moartea accidentală, survenită în rezultatul acțiunii pronunțate a factorilor nocivi de cea mai diversă natură.

Procesul de necroză începe cu suprimarea proceselor metabolice și tumefierea citoplasmei, în special a organelor, cu dispersia ribozomilor, dilatarea cisternelor reticulului endoplasmatic și a aparatului Golgi. Ca consecință cade concentrația de ATP, este blocată activitatea canalelor ionice, sporește permeabilitatea citolemei și concentrația ionilor de Na și Ca în citoplasmă. Labilizarea membranei lizozomilor conduce la eliberarea în citozol a fermenților hidrolitici.

Modificările nucleului în necroză încep cu dilatarea spațiului perinuclear și condensarea cromatinei în conglomerate. Ulterior nucleul se tumefiază, cromatina se omogenizează, învelișul nuclear se dezintegrează și conținutul nucleului se revarsă în citoplasmă – fenomenul este numit *karioliză*. Pe parcursul următoarelor etape, necroza se manifestă prin dezintegrarea membranei celulare și descompunerea tuturor organelor. Pro-

dusele ce rezultă din dezintegrarea celulei influențează nociv asupra celulelor învecinate și a vaselor sanguine. În țesut se declanșează inflamația cu migrarea în această zonă a fagocitelor.

Apoptoza (din grec. apoptozis – căderea frunzelor) sau moartea fiziologică este un proces genetic programat, ce conduce la sinuciderea celulelor transformate, infectate cu virusuri, la eliminarea unor grupuri de celule pe parcursul dezvoltării embrionare, la reducerea celulelor senescente la maturi etc. Apoptoza reprezintă un întreg lanț de evenimente strict dirijate și poate fi declanșată de acțiunea factorilor fiziologici (Factorul Necrotic al Tumorilor, interferonii, Factorul de creștere transformant, unii hormoni și interleukine), a factorilor nocivi de intensitate moderată, de acțiunea bacteriilor, virusurilor. La etapele inițiale, apoptoza se manifestă prin sinteza unor enzime capabile să distrugă celula (în unele cazuri se activează altă grupă de gene – genele-salvatoare, capabile să stopeze realizarea apoptozei).

Unul din semnele morfologice la începutul procesului, este dispariția joncțiunilor intercelulare cu detașarea celulelor de cele vecine sau de substratul intercelular. În celulă se menține sinteza de ATP, dar nucleul și citoplasma treptat se micșorează în volum, păstrându-și integritatea (micșorarea volumului, condensarea și ratatinarea nucleului se numește *kariopinoză*). Ulterior se fragmentează atât nucleul (*kariorexie*), cât și citoplasma, în fragmente limitate de membrane, numite *corpi apoptotici*, care vor fi fagocitați. Spre deosebire de necroză, procesul nu este însoțit de inflamație.

Apoptoza reprezintă unul din mecanismele biologice universale, implicate în controlul asupra homeostaziei tisulare. Deosebit de importantă este implicarea apoptozei în dezvoltarea embrionului, în eliminarea celulelor senescente, în reacțiile imune, în reacția țesuturilor la acțiunea factorilor nocivi, în evoluția unor boli infecțioase, în dezvoltarea tumorilor.

Organizarea celulelor în organismul uman

Organismul omului matur este deosebit de complex, deoarece include un număr enorm – cca 10^{15} celule aflate într-un echilibru dinamic cronospațial. În pofida marii lor diversități morfofuncționale toate aceste celule sunt descendente ale ovulului fecundat – zigotului, prin urmare, conțin unul și același genom și pot fi considerate ca identice. În realitate, însă, ele sunt foarte diferite, deoarece unele prezintă proprietățile țesutului nervos, altele – ale țesuturilor epiteliale, musculare sau a celor conjunctive. Obți-

nera diferitelor proprietăți morfofuncționale reflectă rezultatul activării diferitelor unități (gene) ale substratului ereditar. Altfel spus, caracteristicile morfofuncționale ale diferitelor tipuri de celule sunt asigurate de către secvențele de ADN activate în ele în anumite perioade. Astfel, în stadiile inițiale ale embriogenezei, unele grupări celulare sunt obligate (de anumiți factori) să aleagă numai una, din multiplele și posibile căi de dezvoltare, procesul fiind numit *determinare* sau *comitare*. Pe parcursul dezvoltării ulterioare, celulele determinate (angajate) vor suporta noi modificări metabolice, care conduc la restructurări morfologice. Este dovedit că diferite celule expresează diferite porțiuni (gene) ale identicului genom, proces ce realizează transcripția ARN-urilor responsabile de sinteza anumitor clase de proteine. Acestea determină proprietățile morfo-funcționale ale fiecărei tip de celule. Totalitatea proceselor realizate în timp ce asigură apariția din celulele determinate a diferitor fenotipuri celulare, ce se deosebesc prin caracteristicile sale morfo-funcționale, este numită *diferențiere*. În rezultatul diferențierii, în organismul uman se formează cca 200 tipuri de celule. Toate celulele de același tip, adică fenotipic identice, ce constituie vectorul de diferențiere – de la celulele nediferențiate la cele diferențiate – poartă denumirea de *diferon* sau *serie histogenetică*. Pentru caracterizarea celulelor se utilizează și termenul *clonă* celulară, utilizat preferențial în imunologie, prin care se subînțelege o totalitate de celule, provenite prin mitoză, dintr-un singur precursor.

La intervenția unui antigen, o celulă imunocompetentă care la captat, se divide intens, dă naștere la o serie de celule identice. La fel, conform unor concepții, o tumoare prezintă o clonă celulară, provenită dintr-un singur precursor.

Unul sau câteva tipuri de celule formează populații celulare. Acestea nu sunt omogene și pot conține celule la diferite etape de diferențiere sau se află în diferite faze ale ciclului celular. Pornind de la capacitatea de regenerare a celulelor, Leblond a propus spre identificare următoarele tipuri de populații celulare: a) embrionare, b) statice sau stabile, celulele cărora și-au pierdut capacitatea de înmulțire și nu se mai divid (neuronii sistemului nervos, cardiomiocitele), c) în creștere (celule cu longevitate mare, activitate funcțională intensă și capacitate de înmulțire redusă, însă la acțiunea stimulilor specifici se pot divide intens – de exemplu, celulele ficatului, pancreasului exocrin, glandei tiroide) și d) cu capacitate de reîn-

noire (celulele populației date activează și se divid foarte intens, dar au o longevitate mică și repede mor: de exemplu, celulele epidermului, epitelului din intestin, sângelui).

Într-o populație celulară deosebită: a) tipul celular, b) diferonul sau seria histogenetică, c) clona.

Un diferon (serie histogenetică) se constituie din: a) celule-stem; b) celule progenitoare, c) celule precursoră; d) celule diferențiate sau mature.

Celulele-stem persistă pe parcursul întregii vieți, sunt caracteristice tuturor țesuturilor, reprezintă o populație de celule cu o capacitate pronunțată de automenținere numerică și de proliferare, dar se înmulțesc rar, sunt rezistente la acțiunile factorilor nocivi, unele variante pot fi pluripotente (de exemplu, celulele-stem hematogene din măduva roșie a oaselor). Celulele progenitoare, numite și semi-stem, rezultă din diferențierea parțială a celulelor-stem. Multiplicându-se intens, ele se diferențiază în celule precursoră, din care provin cele diferențiate definitiv, numite și mature, capabile să realizeze o funcție specifică.

Diferențierea celulelor normale este un proces ireversibil și poate avea numai o singură direcție: de la celulele-stem sau puțin diferențiate spre cele mature, diferențiate.

2. ELEMENTE DE EMBRIOLOGIE UMANĂ

Embriogeneza omului este o perioadă din ontogeneza lui și include următoarele etape: I – *fecundarea* și formarea zigotului; II – *segmentarea* și formarea blastulei (blastocistului); III – *gastrularea* cu formarea foițelor embrionare și a complexului axial de organe; IV – *histogeneza și organogeneza* organelor embrionare și extraembrionare.

Celulele sexuale și gametogeneza

Punctul de pornire a unui nou organism pe calea dezvoltării este fuziunea celulei sexuale masculine cu celula sexuală feminină (fecundarea). Pentru a deveni însă apte de fecundație, celulele sexuale sau *gameții* au de parcurs în glandele genitale o serie de transformări, numite în ansamblu *gametogeneza*.

Celulele sexuale

Gametul masculin – spermatozoidul și cel feminin – ovulul se deosebesc de alte celule ale organismului în multe privințe, cea mai importantă fiind numărul haploid de cromozomi: 22 de autozomi plus un cromozom sexual. Ovulul poartă întotdeauna cromozomul X, în timp ce o jumătate din spermatozoizi sunt dotați cu cromozomul X, iar cealaltă – cu cromozomul Y.

Spermatozoidul la om, dar și la alți reprezentanți ai lumii animale, prezintă o celulă minusculă, de formă neobișnuită, la care deosebim în calitate de părți principale *capul*, *coletul* și *flagelul* sau coada. Capul ovalar, aplatizat, deține un nucleu compact în care ADN-ul celor 23 cromozomi este strâns împachetat în matricea de protamine. Regiunea anterioară a capului e acoperită de un megavezicul aplatizat numit *acrozom*, bogat în enzime necesare pentru dezintegrarea membranelor ovocitului în procesul de fecundare. Citolema regiunii anterioare e dotată cu receptori, capabili de a recunoaște și de a se cupla cu receptorii respectivi ai zonei pelucide (înveliș al ovocitului) numai al ovocitului de aceeași specie. Membrana regiunii preacrozomale a capului are o structură deosebită, ce-i permite a fuziona cu membrana ovocitului la fecundare.

Coletul sau gâtul deține un centriol proximal și unul distal. Centriolul

distal formează 2 microtubuli centrali și 9 perechi de microtubuli periferici, care împreună cu un aparat contractil, format din 9 coloane dense, conectate la perechile respective de microtubuli, reprezintă *axonema* sau axul flagelului. În porțiunea intermediară a flagelului complexul axonemic e înfășurat de o teacă de mitocondrii, organizate în spirală și care sunt generatoare de energie pentru mișcarea spermatozoidului. Datorită mișcărilor ondulatorii ale flagelului spermatozoidii se pot deplasa în căile genitale feminine cu o viteză de până la 35 $\mu\text{m}/\text{sec}$. Așa dar, prin nucleul său maximal compactizat, prezența numai a organelor citoplasmatiche strict necesare (lizozomul, centriolii și mitocondriile), și a aparatului de locomoție, spermatozoidul este perfect specializat pentru unica sa funcție – a transporta și introduce în ovocit setul haploid de cromozomi.

Ovulul, sau mai corect – ovocitul¹, este cea mai voluminoasă (cca 0,3 mm) celulă din organism, având formă sferică cu un nucleu veziculos amplasat excentric și o citoplasmă disponibilă de toate organele. Spre deosebire de alte celule, ovocitul are câteva particularități importante:

- a. Heterogenitatea citoplazmei, care, la multe specii conține substanțe nutritive (vitelus) depozitate într-o regiune a ovocitului, denumită *sferă vegetativă* cu *polul vegetativ*; polul vegetativ și polul opus lui – *polul animal* determină axa ovocitului, care, ulterior va constitui axa viitorului organism. La mamifere și la om vitelusul lipsește, existența axei în cauză la nivel de ovocit nu e încă strict confirmată. Cu toate acestea, faptul că unele enzime și factori transcripționali își au topografia lor în citoplasma ovocitului pare indiscutabil;
- b. Prezența unor rezerve de diverse varietăți de acizi ribonucleici, în special de mARN, pentru asigurarea cu enzimele necesare ciclurile mitotice în eventualitatea fecundației și segmentării;
- c. Prezența miilor de așa numite *granule corticale*, dispuse la periferie în imediata apropiere de membrana celulară. În procesul de fecundație proteinele, glicoproteinele și mucopolizaharidele acide ale acestor granule vor fi exocitate pentru a forma *membrana de fecundație*.

¹ Noțiunea de ovul ca o celulă cu o garnitură haploidă de cromozomi, ce urmează a fi fecundat pentru a se restabili setul diploid e destul de confuză, deoarece a doua diviziune de maturație, care asigură setul haploid, e stopată în stadiul de metafază, până la pătrunderea spermatozoidului în citoplasma celulei sexuale feminine. E fecundat deci, nu ovulul, ci ovocitul de ordinul doi.

d. Prezența în jurul ovocitului a unui înveliș de glicoproteine și glicozaminglicani numit *zonă pelucidă* și a *celulelor foliculare*, care, străbătând cu apofizele lor zona pelucidă, formează *coroana radiată*. Celulele foliculare, comunicând atât între ele, cât și cu ovocitul prin joncțiuni de tip nexus, asigură ovocitul cu aminoacizi, glucoză, ioni, pregătindu-l totodată pentru fecundație (înlăturarea experimentală a acestora în cursul proceselor de creștere face ovocitul inapt de a interacționa cu spermatozoizii). Zonă pelucidă e prevăzută cu glicoproteine speciale – *Zp1*, *Zp2* și *Zp3*, necesare atât pentru recunoașterea spermatozoizilor aparținând la aceeași specie, cât și pentru a obstacola calea altor spermatozoizi de moment ce unul dintre ei a pătruns în citoplasma ovocitului.

Gametogeneza

Procesele de formare a celulelor sexuale masculine (*spermatogeneza*) și a celor feminine (*ovogeneza*) au loc în *gonade* (glandele sexuale), respectiv – în testicule și ovare. Celule progenitoare pentru ambele diversități de celule sexuale apar la săptămâna a 3-a de dezvoltare embrionară în peretele sacului vitelin. Aceste celule migrează în peretele intestinului primitiv, apoi în primordiile viitoarelor gonade, unde, împreună cu epitelii creșterilor genitale, formează *tubi seminiferi contorți* pentru viitorul testicul sau *foliculi primordiali* pentru viitorul ovar.

Transformările de bază, ce rezultă cu formarea unor gameți apti de fecundație, sunt în principiu comune ambelor sexe și parcurg 3 perioade de bază: a) *proliferație*, b) *creștere* și c) *maturație*. În spermatogeneză, după maturație, urmează a 4-a perioadă – *formarea (spermiogeneza)*.

Perioada de proliferație se caracterizează prin diviziunea mitotică a celulelor precursoare (spermatogoniilor, ovogoniilor), constituindu-se rezerve de celule germinative care, de altfel, depășesc în proporții astronomice necesitățile reale ale funcției de reproducere (spre ex., numărul inițial de ovogonii depășește 7 milioane).

Perioada de creștere se manifestă printr-o sporire în volum a celulelor germinale, care vor deveni *spermatocite de ordinul I*, sau, respectiv, *ovocite de ordinul I*. În esență însă, nu creșterea în volum constituie fenomenul de bază; în decursul perioadei de creștere au loc extrem de importante pregătiri pentru fenomenul-cheie al gametogenezei – meioza. În meioză are loc nu numai reducerea numărului de cromozomi: atât în spermatogeneză cât și în ovogeneză, cromozomii dublați, ajunși în pragul primei diviziuni,

fac între ei schimb de gene (fenomenul cunoscut ca *crossing-over*), obținând astfel particularități deosebite față de cromozomii celorlalte celule ale organismului.

Perioada de maturare se caracterizează în genere prin două diviziuni succesive ale *meiozei*. Inițial, ca și în mitoză, garnitura diploidă de cromozomi prealabil se dublează după care, în rezultatul diviziunii (*diviziunea reduțională*), celulele fiice obțin același număr de cromozomi ca și celula-mamă. În meioză însă, după prima diviziune urmează cea de a doua (*diviziunea ecuațională*), dar fără ca celulele să-și dubleze numărul de cromozomi, procesul rezultând cu formarea a patru celule cu câte o garnitură haploidă de cromozomi.

În spermatogeneză, prin prima diviziune de maturare, *spermatocitul de ordinul I* dă naștere la două *spermatocite de ordinul II*, iar prin a doua diviziune – acestea dau naștere la *patru spermatoide*, care se vor transforma în *spermatozoizi*.

În ovogeneză, la prima diviziune de maturare *ovocitul de ordinul I* dă naștere unui *ovocit de ordinul II* și unui *corpuscul reduțional de ordinul I*, iar prin a doua diviziune – urmează a se forma un *ovul* definitiv și *trei corpusculi reduționali de ordinul II*. Menirea corpusculilor reduționali este de a elimina materialul genetic aflat în afara garniturii haploide, necesare ovulului. Acestea fiind caracterele comune de principiu, e necesar a preciza, că modul de manifestare a fenomenelor relatate mai sus difere în spermatogeneză și ovogeneză.

Etapele dezvoltării embrionare

Dezvoltarea antenatală constituie un extrem de complicat lanț de inseparabile procese la nivel molecular, micro- și microscopic, or orice divizare a acestora în valoare de timp, manifestări etc. nu poate fi decât convențională. În expunerea de față am recurs la periodizarea dezvoltării intrauterine la om în două etape de bază: *perioada embrionară* – de la fecundație până la 8 săptămâni și *perioada fetală* – de la 8 săptămâni până la naștere (teoretic – la 266 zile sau 38 săptămâni de la fecundație). În perioada embrionară noul organism va fi numit corespunzător *embrion*, iar în perioada fetală – *făt*. Embrionul ca și fătul împreună cu organele sale provizorii poartă denumirea de *concept*. În practica medicală se utilizează divizarea întregii perioade de gestație la om în trei trimestre: primul – până la 12 săptămâni, al doilea – de la 13 săptămâni până la 24 și al treilea – de la 25 săptămâni până la naștere.

Perioada embrionară, dacă e să ne conducem de sensul biologic al fenomenelor-cheie, ar putea fi divizată la rândul ei, în 4 stadii: *fecundația, segmentarea, gastrularea și histogeneza cu organogeneza.*

Fecundația reprezintă fuzionarea celulei sexuale masculine (spermatozoidului) cu cea feminină (ovocitul) într-o singură celulă, ce va purta denumirea de *zigot*. Acesta din urmă este, în fond, un nou organism cu propriile și ineditele calități ereditare, ce urmează a se realiza pas cu pas până la sfârșitul vieții. Sensul biologic al fecundației exprimă următoarele:

- a. reconstituirea numărului diploid de cromozomi, caracteristic speciei – dat fiind că spermatozoidul și ovulul contribuie cu câte o garnitură haploidă;
- b. dotarea viitorului organism cu particularități ereditare strict individuale: datorită *crossing-over*-ului (în procesul de maturare atât în spermatogeneză, cât și în ovogeneză), apoi formării perechilor de cromozomi în fecundație, aparatul ereditar al noului organism manifestă noi relații de dominație-recesie, prin care noul organism obține o ereditate inedită, cu unele sau altele deosebiri atât de organismul patern, cât și de cel matern;
- c. determinarea sexului: datorită faptului că ovulul posedă numai cromozomul X, iar spermatozoidii sunt purtători – o parte de cromozomul X, iar alta – de cromozomul Y, sexul viitorului organism va depinde de tipul spermatozoidului, care a fecundat ovulul. Formându-se (prin pătrunderea în ovul al unui spermatozoid purtător de X) combinația XX, organismul va evolua în direcția sexului feminin. În combinația XY organismul urmează cam aceeași direcție până prin săptămâna a 7-a, când cromozomul Y declanșează o cascadă de procese, ce rezultă cu masculinizarea sistemului genital și a întregului organism.

Șansele de a naște băiețel sau fetiță par a fi, în genere, egale, dar ovulul – în funcție de unele situații manifestă o afinitate selectivă în a fi fecundat de X- sau Y-spermatozoid. Datele de laborator, dar și unele statistici referitoare la om ne dovedesc că în condiții nefavorabile ovulii sunt fecundați mai frecvent de Y-spermatozoizi.

Fecundația se produce prin pătrunderea în citoplasma ovocitului doar a unui singur spermatozoid, dar pentru asta e necesar ca în vagin să fie depuși cca 200-300 milioane spermatozoizi; fecundația devine problematică

dacă numărul lor e sub 150 milioane, dar și dacă ponderea de forme anormale de spermatozoizi depășește 40%.

Avansarea spermatozoizilor prin cavitatea uterului și a trompei uterine, în partea ampulară a căreia ei urmează să întâmpine ovocitul, se produce prin mișcările ondulatorii ale flagelilor, activate semnificativ de secretul glandelor colului uterin la trecerea din vagin în uter, precum și datorită contracțiilor antiperistaltice ale căilor genitale feminine activate de prostaglandinele din spermă; în ultima etapă a cursei un efect activator suplimentar v-a avea contactul direct al spermatozoizilor cu epiteliul trompei uterine și *chimiotaxismul*.

Spermatozoizii pot ajunge în preajma ovocitului la 15 minute de la ejaculare, fără însă a fi capabili de fecundație; această proprietate este obținută printr-un lanț de fenomene, cum sunt, *activarea spermatozoizilor (capacitația)* și *reacția acrozomală*, fiecare treaptă producând reduceri drastice în numărul competitorilor.

Chimiotactismul este capacitatea unei celule mobile, în cazul de față a spermatozoidului, de a-și direcționa mișcarea spre o sursă de substanțe biologice active, față de care spermatozoidul posedă receptori. Substanțele chimioattractante pentru spermatozoizi sunt reprezentate de o familie de peptide termostabile, precum și acidul hialuronic, conținute în lichidul follicular revărsat prin ovulație în preajma orificiului abdominal al trompei uterine; o altă sursă de substanțe chimioattractive ar putea fi și secreția glandelor trompei uterine. Numai 10 la sută din spermatozoizii ejaculatului au sensibilitate chimiotactică și numai aceștia pot realiza capacitația.

Capacitația, a doua condiție esențială pentru fecundare, este obținerea de către spermatozoizi a abilității de se ancora în zona pelucidă a ovocitului pentru a pătrunde în citoplasma acestuia. În procesele de capacitație, declanșate prin acțiunea heparinei și a lipoproteinelor din mediul căilor genitale, este îndepărtat stratul de proteine ce acopereau până acum plasmalema spermatozoidului. Fixată de membrana spermatozoidului va rămâne doar o fracție a acestor proteine – *spermadezinele*, care vor servi în calitate de receptori primari pentru recunoașterea reciprocă în relațiile spermatozoid-zona pelucidă a ovocitului.

Chimiotactismul și capacitația durează de la 50min până la 4 ore, or spermatozoizii, care din una sau altă cauză, nu au reușit să se antreneze în procesele respective, rămân în afara competiției din cea de a treia fază.

Reacția acrozomală, în calitatea sa de faza finală în pregătirile pentru

pătrunderea spermatozoidului în citoplasma ovocitului, are drept elemente de bază mai întâi recunoașterea și fixarea spermatozoizilor de zona pelucidă și apoi accesul către citolema ovocitului.

Recunoașterea spermatozoizilor aparținând aceleiași specii de către complexul ovocitar e asigurată de receptorii aflați în citolema capului unui spermatozoid capacitat față de proteinele *Zp3* ale zonei pelucide. Reacția acrosomală se manifestă prin expulzarea din acrosomul spermatozoidului prin exocitoză a unui set de enzime ca *hialuronidaza* – pentru dezmembrarea coroanei radiate, *tripsina și fosfataza acidă* – pentru lichefierea zonei pelucide. Expulzarea fermenților din cavitatea acrosomului necesită mai întâi un influx masiv al ionilor de calciu, drept consecință producându-se sudarea membranei externe a acrosomului cu zona pelucidă. După aceasta ambele membrane deschid în comun numeroase pasaje pentru expulzarea fermenților acrozomiali, apoi dispar prin dezagregare; membrana internă a acrozomului rămâne însă temporar intactă pentru un eventual contact cu membrana ovocitului.

În reacția acrozomală este antrenat un număr mare de spermatozoizi, care, prin efort comun, contribuie la dezmembrarea coroanei radiate și reducerea consistenței zonei pelucide; beneficiar al acestei situații va fi însă numai unul din ei, care primul v-a reuși să intre în contact direct cu ovocitul. Contactul se produce prin fixarea receptorilor membranei interne a acrozomului cu proteinele *Zp2* din membrana ovocitului. Odată stabilindu-se acest contact, membrana ovocitului înconjoară capul spermatozoidului cu multiple expansiuni, interiorizându-l în citoplasmă. Prin fuzionarea și dezagregarea locală a membranelor ambilor gameți spermatozoidul pătrunde în citoplasma ovocitului în întregime (cap, colet – cu centriolii, complexul de mitocondrii și flagelul), lăsând afară doar propria-i citolemă conectată de membrana ovocitului. Din acest moment nucleul spermatozoidului va purta denumirea de *pronucleu masculin*, iar cel al ovocitului – *pronucleu feminin*.

Incorporarea unui spermatozoid în citoplazma ovocitului provoacă imediat o serie de transformări pentru a curma accesul altora: a) depolarizarea rapidă a membranei ovocitului, b) dezagregarea proteolitică a proteinelor *Zp2* și inactivarea proteinelor *Zp3*, devenind astfel imposibilă fixarea altor spermatozoizi, c) pierderea capacității de fecundare a spermatozoizilor aflați în jurul ovocitului (aceștia, fiind transferați către un ovocit nefecundat, nu pot realiza reacția acrozomală!). În acest mod e contracarată polispermia – fecundarea unui ovocit cu mai mulți spermatozoizi.

În timp ce spermatozoidul străbate membrana ovocitului se produc două evenimente importante: se desăvârșește cea de a doua diviziune meiotică a ovocitului și *reacția corticală* cu formarea *membranei de fecundare*.

Definitivarea meiozei. Amintim, că prima diviziune meiotică are loc concomitent cu ovulația, ovocitul de gradul I divizându-se în ovocit de gradul II și un corpuscul reduțional de gradul I. Imediat după aceasta, ovocitul de gradul doi se antrenează în cea de a doua diviziune meiotică, pe care însă nu o duce la bun sfârșit, reținând-o în metafază. Definitivarea celei de a doua diviziune meiotice – cu menirea de a-i lăsa ovocitului setul haploid de cromozomi – se produce doar la incorporarea spermatozoidului (deci, spermatozoidul fecundază nu un ovul, cum se considera tradițional, ci un ovocit de gradul doi).

Concomitent cu diviziunea a doua de maturare are loc și diviziunea corpuscului reduțional de gradul I; în acest mod, alături de ovocitul fecundat, între plasmalema lui și membrana de fecundare, se pomenesc trei mici corpusculi reduționali, prin care au fost eliminați 69 cromozomi din cei 92 ce-i avea ovocitul de gradul întâi în pragul meiozei; toți acești corpusculi reduționali se vor autodistrage prin apoptoză.

Reacția corticală. Prin modificarea proprietăților chimice ale citolemei, despre care s-a vorbit mai sus, proteinele, glicoproteinele și mucopolizaharidele acide conținute în granulele corticale din stratul periferic al citoplasmei ovocitului, sunt eliminate prin exocitoză între citolemă și zona pelucidă unde, solidificându-se, formează *membrana de fecundare*. Opinia cum că membrana de fecundare ar obstacola pătrunderea altor spermatozoizi pare – în lumina celor expuse mai sus – puțin fondată. Deoarece acest înveliș dur se menține mai multe zile și după fecundație rolul lui ar fi, mai curând, de a proteja de dezmembrare ansamblurile puțin stabile ale celor 2-4-8-16 blastomere ce se formează în segmentare.

Reconstituirea setului diploid de cromozomi era până nu demult atribuită atragerii reciproce și contopirii pronucleului masculin cu pronucleul feminin. Or cercetările din ultimul timp au adus și aici precizări esențiale.

În citoplazma ovocitului pronucleul masculin împreună cu centrosomul se pomenesc cuprinși într-o plasă densă de microfilamente de actină și conduși spre axul antero-posterior al ovulului, luând aici poziție caudală. Concomitent, complexul pronucleu masculin-centrosom execută o rotație de 180° , așa încât centrosomul adus de spermatozoid e amplasat între pronucleul masculin și pronucleul feminin. Peste careva timp centriolii se dublează.

Timp de 6-10 ore centriolii se depărtează unul de altul în plan ecuatorial, iar pronucleii feminin, dar mai cu seamă cel masculin, cresc în dimensiuni; creșterea lor timp de două ore reflectă în special procesele de replicare a ADN, rezultând cu dublarea fiecărui cromozom ale fostelor seturi haploide din ambele pronuclee. O condiție importantă pentru intrarea în următoarea fază este ca ambele pronuclee să-și încheie concomitent procesele de pregătire; în cazul inegalității în dimensiuni a pronucleilor capacitatea de supraviețuire a viitorului embrion scade în jumătate. La scurt interval după replicare membranele ambelor pronuclee se descompun în mici vezicule, iar cromozomii lor, spiralizându-se și preluând aspect mitotic, cad sub controlul fusului de diviziune format între cei doi centrozomi. Va urma apoi formarea plăcii metafazice, în care fiecare cromozom dublat, de origine maternă, se pomenește față în față cu omologul său paternal – de asemenea dublat. Acesta este momentul culminant al fecundației, deoarece placa metafazică formată reprezintă genomul noului organism ce s-a afirmat ca o nouă unitate genetică. De altfel, anume de la acest punct zero începe numărătoarea zilelor, săptămânilor, lunilor și anilor pentru toată viața (prenatală și postnatală) a organismului în cauză.

Durata în timp a ceea ce în embriologia clasică poartă numirea de zigot constituie doar scurtul interval, cât cromozomii se află în metafază, pentru că, încheindu-se procesul de mitoză, s-a și realizat prima diviziune de segmentare cu formarea celor două celule (blastomere) inițiale.

Segmentarea – proces în care organismul monocelular – *zigotul* se transformă în organism pluricelular – *blastulă*. Segmentarea se realizează prin diviziuni mitotice succesive. Celulele astfel formate – numite *blastomere*, în perioada postmitotică nu cresc în dimensiuni, devin cu fiecare nouă diviziune tot mai mărunte (într-un mod simplist ar putea fi comparată cu tăierea unuia în două, în patru, apoi în opt ș.a.m.d.).

După prima diviziune de segmentare realizată la 20-24 ore de la pătrunderea spermatozoidului în ovocit, cele două blastomere formate se divid la rândul lor, numărul de celule sporind mereu (la 3 zile – 8 blastomere, la 4 zile – 32 blastomere)². Prima diviziune de segmentare se produce sub

² În lumina acestor date stabilite prin observații directe a embrionilor umani crescuți *in vitro* devine inconsistentă opinia, cum că la om segmentarea este inegală și asincronă, cu formarea chiar din primele diviziuni a două tipuri de blastomere: unele clare și mărunte, ce se divid mai rapid și altele întunecate și mai mari în dimensiuni, ce se divid mai rar, opinie ce figurează în surse didactice chiar de ultimă oră. O segmentare inegală, cu blastomere mari și mici poate exista, într-adevăr, dar aceasta e o abatere de la procesul

controlul genelor materne și cu ajutorul mARN și a proteinelor sintetizate prealabil în ovocit. Genomul embrionului începe a se activa prin expresia propriilor gene după stadiul de două blastomere, dar intensitatea expresiei e destul de redusă, deoarece ciclurile mitotice se succed unul după altul cu scurtarea semnificativă a duratei perioadelor G1 și G2. Prezintă interes faptul, că în segmentare fiecare nou ciclu mitotic nu necesită activarea genelor codificatoare a strict necesarelor ciclone și kinaze ciclone-dependente, deoarece rezervele de mARN pentru producerea acestor enzime sunt din prealabil depozitate în ovocit.

Pe parcursul segmentării – până la stadiul de 8 blastomere – sunt treptat lichidate prin proteoliză mitocondriile aduse în fecundație de spermatozoid; astfel deci, noul organism moștenește pentru totdeauna numai generațiile de mitocondrii materne.

La 4-5 zile cele 32 celule embrionare apar organizate într-un corp compact, ce poartă denumirea de *morulă*. Până la stadiul de morulă blastomerele formate sunt, după cum s-a mai menționat, totipotente, adică, fiecare din ele, fiind desprinsă din complex și amplasată într-un mediu favorabil, poate evolua într-un întreg organism. În stadiul de morulă se produce prima determinare divergentă a celulelor componente: o parte din ele, amplasate la periferie vor constitui *trofoblastul*, care în calitatea sa de structură extraembrionară va asigura contactul cu endometrul iar altă parte – *embrioblastul* sau *masa celulară internă*, e destinată formării corpului embrionar și a unor anexe. Această divizare începe în stadiul de 16 blastomere, când, prin diviziunea direcționată a acestora, 9 celule se plasează la marginea ansamblului celular și imediat devin polarizate (nucleii lor se deplasează către porțiunile bazale ale celulelor), iar altele 7 celule, fără semne de polarizare, se pomenesc în interior. Faptul că populația celulară inițial omogenă s-a împărțit în două categorii distincte e demonstrat și prin conexiunile de tip nexus (gap junction) – acestea sunt formate de conexine diferite în trofoblast și embrioblast.

Stadiul de blastocist. La formarea a 32 blastomere celulele de trofoblast încep să secrete lichid, care se acumulează între trofoblast și embrioblast, transformând embrionul într-o veziculă cu denumirea de *blastocist*. Peretele acestuia e reprezentat de trofoblast, către care din interior e fixată în formă de *buton embrionar* masa internă de celule a embrioblastului.

normal, reflectând aneuploidia unora și. polinuclearitatea altor blastomere; capacitatea de implantare a blastocistului în cazurile date e de trei ori mai mică în comparație cu segmentarea egală.

Implantarea. Pe parcursul diviziunilor de segmentare embrionul, cuprins de membrana de fecundare, este mereu propulsat prin oviduct. Sursa de alimentare a conceptului până la implantare este secreția glandelor uterului și ale trompelor uterine. La 5-6 zile de la fecundație conceptul e adus în cavitatea uterului și aici, în unul sau alt punct al endometrului, se va produce *implantarea* – cuibărirea embrionului în endometru (tunica internă a uterului); acesta se află pregătit din timp de a găzdui noul organism: prin acțiunea progesteronului produs de corpul galben glandele uterine ating apogeul în funcția lor de secreție, iar pătura funcțională a endometrului obține o abundentă vascularizare.

Implantarea urmează să rezolve o problemă de importanță vitală – accesul direct al conceptului la sângele matern din care va obține substanțe nutritive și oxigen (alimentarea *hemotrofă*) și unde va evacua reziduurile de metabolism, or în jumătatea cazurilor blastocistele pier anume prin ne-reușita de a se implanta.

În cursul transformărilor de până la stadiul de blastocist membrana de fecundație se subțiază treptat până la completa dispariție. Aceasta se întâmplă mai întâi de toate în viitoarea zonă de contact a blastocistului cu endometru, unde celulele de trofoblast trimit în exterior multiple expansiuni citoplasmice ce penetrează și distrug resturile membranei de fecundație.

Semnalul ce declanșează procesele de implantare vine din partea blastocistului prin intermediul așa numitului *factor preimplantator*, care pune începutul unui intens dialog de reciprocă semnalizare paracrină între blastocist și endometru prin intermediul citokinelor, factorilor de creștere și al hormonilor, în special al progesteronului. Acest schimb de informație asigură sincronizarea pregătirilor pentru implantație, și anume – activarea blastocistului și receptivitatea peretelui uterin, inclusiv transformări esențiale ale patului microcirculator. Pentru contactul direct celulele de trofoblast „inspectează terenul” emițând în direcția endometrului expansiuni citoplasmice mobile, capabile de a se extinde și retrage, după care trofoblastul se atașează de epiteliul endometrial prin intermediul unui variat set de molecule de adeziune și integrine. Fixându-se pe endometru, trofoblastul inițiază prin semnalizare paracrină apoptoza celulelor epiteliale, fapt ce condiționează traversarea barierei epiteliale pentru a face posibilă expansiunea conceptului în țesutul conjunctiv al endometrului.

Traversând bariera epitelială, conceptul urmează să parcurgă o cale semnificativ de lungă pentru a se instala în profunzimea endometrului. În

acest scop celulele de trofoblast se antrenează în diviziuni asimetrice, organizându-se mai întâi în cordoane, după care trofoblastul se împarte în două straturi – unul intern, denumit *citotrofoblast*, ce-și păstrează structura celulară și o pătură externă, numită *sincitiotrofoblast* cu numeroși nuclei găzduiți de o citoplasmă comună. Calitatea de *simplast* (structură polinucleată) a sincitiotrofoblastului e obținută atât prin fuzionarea celulelor mononucleate, cât și prin fenomenul de poliploidizare, care rezultă cu formarea de nuclei de tipul $4n$, $8n$, $16n$. Poliploidizarea, caracterizată prin multiplicarea genomului fără divizarea celulei, are avantajul de a spori în mod semnificativ capacitatea sintetică a sincitiotrofoblastului, una din funcțiile importante ale acestuia fiind producerea masivă de enzime proteolitice care vor eroda țesutului conjunctiv, vasele și glandele uterine; doar în acest mod conceptul își poate face drum în grosimea endometriului.

Inițial, sincitiotrofoblastul se prezintă ca o masă compactă de *simplast*, de curând însă la marginile lui se formează *lacune* – spații cu sânge matern din vasele sanguine erodate, din care conceptul obține substanțele nutritive și unde elimină reziduurile de metabolism.

Corionul. Componentul de bază al acestuia este trofoblastul, diferențiat în citotrofoblast și sincitotrofoblast. Ambele componente participă la formarea unor excrescențe numite *vilozități primare* suspendate în spații largi, prin care circulă sânge matern. Anticipând evenimentele vom menționa, că ceva mai târziu, în cea de a treia săptămână, în centrul vilozităților primare va pătrunde mezenchimul extraembrionar, prin prezența căruia vilozitățile primare devin *vilozități secundare*, iar cu apariția în mezenchim a vaselor sanguine embrionare vilozitățile secundare vor evolua în *vilozități terțiare*. Astfel se instalează circulația placentară, când între sângele matern și cel fetal se va afla doar o fină lamă de țesuturi.

Implantarea, care se încheie prin ziua a 14-a (sau a 15-a), poate fi diagnosticată de prin ziua a 6-a – a 10-a după ovulație prin detectarea în urina mamei a hormonului *gonadotropina*, produs exclusiv de trofoblast.

Toleranța imună. Conceptul reprezintă un corp străin pentru organismul matern și ar trebui să fie eliminat de către sistemul de protecție imună. Toleranța organismului matern față de concept depinde în mare măsură de progesteron – hormonul ovarian protector al gestației, care încă în stadiul preimplanțat inițiază secreția de către glandele endometriale a unor proteine specifice (*UTMP*), ce acționează ca inhibitori locali ai eventualelor reacții imune, fără a afecta imunitatea la nivel de sistem. Ulterior, la

contactul conceptului cu peretele uterin, între suprafețele aderente apar (tot prin acțiunea progesteronului) rețele de molecule din clasa interleukinelor, care oferă un statut „privilegiat” al acestui corp „străin” în fața sistemului imun al organismului matern.

Gastrularea. În urma multiplicării celulare și a unor complicate deplasări ale maselor de celule, materialul relativ omogen al blastulei se organizează mai întâi în două (*embrion didermic*), apoi în trei foițe embrionare. Embrionul, devenit astfel *tridermic*, prezintă aspectul tridimensional al *complexului de organe axiale*. Axul acestui complex îl constituie *coarda dorsală*, deasupra și de-a lungul coardei e amplasată *placa neurală*, ce continuă lateral pe de o parte și de alta cu *crestele neurale*, iar acestea – cu foița externă – *ectodermul*. Tot pe ambele părți, lateral de coardă se situează aripile foiței medii – *mezodermului*, iar dedesubtul acestora și a coardei se află foița internă – *entodermul*. Astfel, abia după gastrulare noul organism manifestă un aspect tridimensional cu un ax antero-posterior, cu părțile dreaptă și stângă și cu regiunile dorsală și ventrală.

În timp ce trofoblastul e antrenat în procesele de implantare, transformări radicale se produc și în embrioblast – are loc *gastrularea*, care decurge în două etape.

Din totalitatea embrioblastului, ce apărea până acum ca un disc compact, se desprinde, prin așa numitele procese de *delaminare*, o foiță subțire – *hipoblastul* (viitoarea foiță de entoderm); restul de celule rămase vor constitui *epiblastul* – material din care vor deriva mai târziu complexul de organe axiale. Astfel, drept rezultat al evenimentelor descrise apare embrionul didermic – se realizează **prima fază** a gastrulării.

Între prima și cea de a doua fază a procesului de gastrulare intervine o pauză, consacrată în exclusivitate formării organelor extraembrionare. În grosimea epiblastului apare o fisură, în care se acumulează lichid; sub presiunea acestuia masa inițial compactă a epiblastului se transformă într-o veziculă – *cavitatea amniotică*.

Sacul vitelin reprezintă o cavitate căptușită de entoderm extraembrionar (o continuare a hipoblastului discului embrionar) însoțit de mezenchim. În cursul formării sale sacul vitelin parcurge rapid câteva etape. Mai întâi foița de entoderm embrionar extinzându-se pe suprafața internă a citotrofoblastului formează așa numita *membrană a lui Heuser* ce va delimita cavitatea *sacului vitelin primar*. Între membrana lui Heuser și citotrofoblast va rămâne un spațiu, inițial ocupat de un reticul acelular, care ulterior va

fi substituit de *mezenchim extraembrionar*, provenit prin migrație celulară din discul embrionar. În următoarea fază sacul vitelin primar se divide în două cavități: una aderentă la discul embrionar și care se va numi *sac vitelin definitiv*; și alta ce va dispărea treptat prin resorbție.

Gastrularea, faza a doua. La formarea amnionului și a sacului vitelin, materialul destinat ca atare formării corpului, constituie un grup nu prea numeros de celule dispuse în zona, unde aceste două cavități aderă una la alta. Astfel, epiblastul embrionar reprezintă porțiunea de planșeu a peretelui amniotic, iar entodermul embrionar constituie bolta sacului vitelin, aderentă la amnion. Anume această regiune, în special lamela discoidală de epiblast embrionar, va constitui arena complicatelor procese de transformare a embrionului didermic în tridermic cu formarea coardei, plăcii neurale, mezodermului și ectodermului. Faza a doua a gastrulării se realizează prin intense multiplicări locale de celule, fenomene de apoptoză și deplasări strict coordonate ale maselor celulare – *imigrare*.

Înainte de a descrie mecanismele transformării embrionului didermic în embrion tridermic e necesar de menționat, că materialul complexului de organe axiale (cu excepția entodermului) se află inițial în componența foiței de epiblast, amplasat în așa numitele primordii prezumtive, localizate în jurul unei proeminențe numite *nodul primitiv* sau *nodul lui Hensen*.

Faza a doua a procesului de gastrulare debutează cu o mișcare combinată a maselor celulare din epiblast în direcția cefalo-caudală și lateral-medială. Pornind în întâmpinare din ambele părți, torențele celulare formează în centrul epiblastului două buze paralele, ce delimitează un șanț – *linia primitivă* sau *brazda primitivă*, la extremitatea anterioară a căreia se află nodul lui Hensen. Deplasările continuă: sectorul de epiblast, aflat anterior de nodul Hensen, alunecând în spațiul interlamelar, începe a se mișca de data asta în direcție caudalo-cefalică, formând *lama precordală* și *coarda*. Regiunile de epiblast situate pe marginile brazdei primitive, alunecând și ele în spațiul interlamelar, se răsfrâng, plasându-se de o parte și alta a coardei, constituie aripele de *mezoderm*. Partea de epiblast rămasă după formarea coardei și a mezodermului va constitui *ectodermul*; porțiunea medială de ectoderm ce s-a pomenit deasupra și în dreptul coardei va deveni *neuroectoderm*, care va forma *placă neurală*.

Așa dar, prin realizarea fazei a doua a procesului de gastrulare embrionul obține o organizare spațială înscrisă perfect în sistemul de coordonate,

devenind distinctibile axa centrală (coarda) și stabilindu-se pozițiile viitoarelor organe.

Stadiile de zigot, morulă, embrion bilaminar, embrion trilaminar la om au un profund sens biologic. Cercetările și generalizările făcute încă în secolul XIX permit a întui, că istoria dezvoltării lumii animale pe planeta noastră a cunoscut apariția mai întâi a organismelor monocelulare (epocă recapitulată prin zigot), apoi a coloniilor formate din aceste celule (morula), care s-au diferențiat într-un strat extern și o masă celulară internă (cistoblastula); avansarea în continuare a gradului de organizare s-a soldat cu transformarea ființelor monolamile în bilaminare și, în fine – în trilaminare. Sensul diferențierii în trei foițe embrionare devine evident din punctul de vedere al funcțiilor distincte ce le reveneau acestora pentru a asigura existența acelor organisme îndepărtate: entodermul cu funcția de nutriție a organismului, ectodermul – ca înveliș delimitant extern, specializat și pentru obținerea informației despre cele ce se întâmplă în jur (pentru analiza acestei informații și elaborarea reacției de răspuns, apare tubul neural); de competența mezodermului, pe lângă alte funcții, mai era și realizarea reacțiilor de răspuns. Ontogenia însă, după cum s-a menționat mai sus, nu produce strămoși, reproducând doar numai anumite trăsături generale, la care, cu fiecare pas al evoluției s-a adăugat ceva nou. Astfel, abia realizându-se stadiul de trei foițe devine posibilă diferențierea acestora cu formarea de țesuturi și organe.

Histogeneza și organogeneza – perioada, când componentele complexului de organe axiale evoluează în țesuturile și organele noului organism. Histogeneza și organogeneza au la baza lor procesele de *determinare* și de *diferențiere*. Determinarea este procesul în care destinul celulelor și mai cu seamă, a succesoarelor acestora este decis în linii generale de poziția lor în cadrul embrionului tridermic, iar mai apoi în derivatele complexului de organe axiale (*tab. 1*).

Astfel, foița externă include inițial placa neurală (primordiul creierului și al măduvei spinării), lateral de care se află crestele neurale (primordii ale sistemului nervos periferic și a multor altor varietăți de tipuri celulare); crestele neurale sunt urmate lateral de ectoderm, destinat mai cu seamă formării epidermului pielii.

Neurulația este procesul transformării plăcii neurale în tub neural, din care se va dezvolta sistemul nervos central; procesul decurge în două etape: *neurulația primară* și *neurulația secundară*.

Derivatele complexului de organe axiale

Placa neurală	Ectodermul	Mezodermul	Entodermul
<p><i>A. Tubul neural</i></p> <p>1. Neuronii și neuroglia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - creierului - măduvei spinării - retinei ochiului <p><i>B. Crestele ganglionare</i></p> <p>1. Neuronii și neuroglia sistemului nervos periferic</p> <p>2. Substanța medulară a suprarenalelor</p> <p>3. Miocitele globului ocular</p> <p>4. Dentinoblastele</p> <p>5. Condrocitele cartilajelor faringiene</p> <p>6. Septul truncocordial al inimii</p> <p>7. Melanocitele pielii</p>	<p>1. Epidermul cu derivatele sale</p> <p>2. Epiteliul de căptușire și glandele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sistemului respirator** - cavității bucale** - faringelui** - esofagului** - regiunii anale a rectului - porțiunii distale a vaginului 	<p><i>A. Mezodermul paraaxial (somitele)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - țesutul osos al vertebrelor și coastelor - țesutul muscular striat scheletal - țesutul conjunctiv al pielii <p><i>B. Mezodermul intermediar (nefrotoamele)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - parenchimul rinichilor și al glandelor sexuale - ureterele - căile genitale <p><i>C. Mezodermul lateral (foițele de splanctotom)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - epiteliul de căptușire a cavităților peritoneală, pleurală și pericardică - mio-epicardul - corticala suprarenalei <p><i>D. Mezenchimul:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - sângele - țesuturile conjunctive - țesutul cartilajinos - țesutul osos - endoteliul sistemului circulator - țesutul muscular neted 	<p>1. Epiteliul căptușire și glandele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stomacului - intestinelor <p>2. Parenchimul</p> <ul style="list-style-type: none"> - ficatului - pancreasului <p>3. Vezica urinară, uretra</p>

* În schema prezentată nu figurează coarda dorsală, care la mamifere în perioada postgastrulație dispăre prin rezorbție;

** Originea mai rămâne, în fond, discutabilă: sursa ar putea fi conform unor opinii entodermul, conform altor puncte de vedere - placa precordială: o porțiune de epiblast, care se include în componența entodermului mai înainte sau în cursul gastrulării.

Neurulația primară debutează prin ziua a 16-a de dezvoltare și se încheie la 26 zile. Inițial, viitoarea plăcă neurală e formată dintr-un strat de celule cubice, fără a se deosebi de ectodermul de pe ambele părți. La fel ca și celulele epiteliale din jur celulele viitoarei plăci neurale întrețin joncțiuni aderente prin *E-caderine*. La semnalele parvenite din partea coardei și a plăcii precordale regiunea de ectoderm situată exact deasupra acesteia devin *neuroepiteliocite*, fapt ce se caracterizează prin imediata înlocuire a *caderinelor-E* – a moleculelor de adeziune a celulelor ectodermale prin *caderine-N*), caracteristice țesutului nervos. Concomitent, inductorul neurulației inițiază o cascadă de expresie ce culminează cu expresia tubulinelor-N, având drept consecință modificări esențiale ale configurației corpului celular: datorită restructurării citoscheletului cu direcționarea în axa polarității a sistemului de microtubuli, neuroepiteliocitele devin cilindrice. Ulterior, datorită faptului că porțiunile bazale ale neuroepiteliocitelor se extind în părți, iar porțiunile apicale, fixate între ele prin joncțiuni aderente, se îngustează, neuroepiteliocitele preiau aspectul unor trunchiuri de piramidă. Prin extinderea convergentă a porțiunilor bazale stratul de neuroepitelii exercită o flexiune longitudinală în direcția coardei și se transformă mai întâi în *jghiab* sau *șanț neural*, care, prin apropierea marginilor sale, devine *tub neural*.

Concomitent cu formarea tubului neural ectodermul își stabilește integritatea sa de înveliș extern deasupra tuturor formațiunilor embrionare.

În cazul neseperării neuroectodermului de ectoderm, mezenchimul poate invada prin fisura respectivă canalul central și dezorganiza grav procesele de dezvoltare a sistemului nervos.

Contopirea marginilor șanțului neural, se produce inițial la mijlocul corpului embrionar pentru a avansa apoi și în direcție rostrală, și în direcție caudală.

Concomitent cu sudarea marginilor are loc o intensă multiplicare a neuroepiteliocitelor. La creșterea în lungime a șanțului, apoi a tubului neural contribuie faptul, că axa diviziunilor e orientată astfel, încât celulele nou apărute se aranjează nu la întâmplare, ci în lungul plăcii.

Crestele neurale. Concomitent cu închiderea tubului neural și restabilirea integrității învelișului extern, celulele *crestelor neurale* aflate la limita plăcii neurale cu ectodermul, urmează să se desprindă din locul originii lor pentru a migra în puncte strict determinate ale corpului embrionar.

Regionalizarea mezodermului. Concomitent cu transformările plăcii neurale importante rearanjări ale materialului celular se produc și în cadrul celor două foițe de mezoderm, dispuse pe de o parte și de alta a coardei între ectoderm și entoderm.

Aripile de mezoderm chiar la apariția lor au o configurație specifică cu regiuni *paraaxiale* îngroșate, urmate lateral de o porțiune *intermediară*; niște spații libere apărute în grosimea mezodermului lateral delaminează aceste regiuni periferice în două foițe – *foița parietală de splanhnotom* și *foița viscerală de splanhnotom*. Foița parietală de splanhnotom împreună cu ectodermul la care aderă formează *somatopleura*, iar foița viscerală formează împreună cu entodermul *splanchnopleura*.

Foițele de splanhnotom vor delimita pe de o parte și de alta a corpului cele două spații ale *celomului primitiv* care, înainte de a deveni cavitate secundară a organismului, se va separa prin contopirea foițelor de splanhnotom parietal și visceral de *celomul extraembrionar*.

Din ziua a 16-a mezodermul paraaxial și intermediar începe a se segmenta de la extremitatea cefalică, formând *somitele*. Procesul de segmentare evoluează în direcție caudală cu câte 3-4 perechi de somite pe zi până la formarea către zilele 30-35 a 42-44 perechi de somite, inclusiv 4 occipitale, 8 cervicale, 12 toracice, 5 lombare, 5 sacrale și 8-10 coccigiene; prima pereche de somite occipitale și ultimele 5-7 perechi coccigiene ulterior dispar.

Apariția somitelor, urmată de segmentarea parțială și a porțiunii intermediare (*nefrotoamelor*) marchează organizarea corpului în *metamere*, care reprezintă segmente dispuse cranio-caudal, fiecare cuprinzând câte un *neuromer*, un *somit* și *porțiunea respectivă de ectoderm*. Divizarea corpului embrionar în segmente cu proprietăți diferite în perspectiva amplasării diverselor organe și a părților de organism se instalează prin intervenția genelor-cheie *Hox*, moștenite de la cei mai vechi reprezentanți ai lumii animale.

Faptul că fiecare somit își are un propriu program de dezvoltare e confirmat experimental: somitele transplantate din regiunea trunchiului în regiunea gâtului vor forma aici coaste.

Evoluția ulterioară a segmentelor e coordonată prin concurența semnalelor inductoare din partea coardei, a tubului neural, precum și a regiunii de ectoderm aflată deasupra mezodermului paraaxial.

Metameria la vertebrate apare mai ștearsă comparativ cu nevertebra-

tele; efectul ei, totuși, este bine reflectat la om prin zone strict definite de inervație a pielii.

Pe măsura apariției a noi și noi somite, diferențierea celor formate mai precoce rezultă mai întâi cu apariția a unor înguste cavități, numite *miocel*, iar apoi – cu segregarea materialului celular a fiecărui somit a regiunii ventro-mediale de *sclerotom*, intermediare de *miotom* și dorsolaterale de *dermatom*. Celulele sclerotoamelor vor servi la formarea vertebrelor și coastelor, cele de miotom – a mușchilor scheletici, iar dermatoamele vor da naștere dermului (țesutului conjunctiv al pielii).

Mezenchimul. Practic, imediat după formarea complexului de organe axiale, spațiile dintre ectoderm și entoderm, coardă și mezoderm se pomesc invadate de o populație de celule venite predominant din mezoderm, dar și din ecto- și entoderm. Celulele au nuclee mari veziculoase și aspect stelat, totalitatea lor purtând denumirea de *mezenchim*. Mezenchimul este un țesut exclusiv embrionar ce se consumă totalmente formând toate varietățile de țesuturi ale mediului intern: conjunctive, cartilaginoase, osoase, tot din mezenchim se dezvoltă sistemul vascular mușchii netezi ai organelor interne. Capacitatea celulei mezenchimale de a da naștere unui sau altui tip celular va depinde, în primul rând, de activarea selectivă a genelor reglatoare.

Delimitarea corpului embrionar. Până în săptămâna a patra corpul embrionului arată ca o carte deschisă, amplasată între vezicula amniotică și sacul vitelin; ectodermul embrionar continuă fără vre-o limită vizibilă cu ectodermul amnionului iar entodermul – cu entodermul sacului vitelin. Linia de demarcare a materialului embrionar de materialul anexelor va fi *plica somatică*, sau *plica din jurul embrionului*, ce apare de jur împrejurul viitorului corp embrionar ca un șanț, format printr-o comună flexionare specifică a foștelor de entoderm, splanhnotom visceral, splanhnotom parietal și ectoderm. În decurs de câteva zile șanțul format se adâncește tot mai mult în direcția viitorului ombilic, obținându-se astfel rotunjirea corpului embrionar și scoaterea în relief a regiunilor cefalică și caudală.

Mecanismele acestor transformări continuă să rămână o enigmă, stabilindu-se doar, că în lungul plicei somatice în celule are loc contracția aparatului de microfilamente.

Prin apropierea și contopirea plicelor controlaterale de entoderm apare *intestinul primar* cu porțiunile sale cefalică și caudală sub formă de tub și cu o largă regiune intermediară, comunicantă pentru un timp cu sacul

vitelin. După entoderm se vor suda consecutiv pe linia mediană a corpului foițele viscerală și parietală de splanhnotom, lăsând între ele cavitatea *celomului primitiv*, iar fuzionând din ambele părți și ectodermul, corpul embrionar va obține un integru înveliș extern. În ultimă instanță, plica somatică se va strânge ca un inel, punctul de legătură cu anexele embrionare rămânând locul de pornire al cordonului ombilical.

Fuzionarea corectă a foițelor corespunzătoare, ce are a se produce în decursul săptămânii a 4-a, hotărăște soarta peretelui anterior al corpului la nivelul toracelui și al abdomenului: îmbinarea incompletă a uneia sau a tuturor patru foițe la timpul cuvenit se va solda cu unele sau alte variante de celosomie.

Datorită plicei somatice, corpul embrionului, rotunjindu-se și devenind tubular, avansează tot mai mult în cavitatea amnionului, lichidul acestuia devenind mediul în care va viețui organismul până la naștere. Concomitent cu apariția celor trei vezicule cerebrale corpul embrionului manifestă și în plan sagital o curbare specifică în forma literei C.

Încheierea procesului de neurulație, schițarea sistemului nervos și a organelor de simț. După cum s-a menționat mai sus, transformarea șanțului neural în tub neural începe din regiunea mijlocie a corpului embrionar, procesul avansând tot mai mult atât în direcție cefalică cât și în cea caudală. Astfel, tubul neural treptat se închide, ultimele puncte de comunicare cu cavitatea amnionului rămânând pentru un timp *neuroporul cranial* și *neuroporul caudal*, ce se obturează la rândul lor respectiv în zilele a 24-a și a 26-a de dezvoltare.

Eșecul de închidere a neuroporilor are consecințe serioase. Persistența neuroporului caudal se soldează, de regulă, cu diverse variante de spina bifida, iar incapacitatea de închidere a neuroporului rostral va avea consecințe și mai grave, cum ar fi nedezvoltarea totală a creierului.

Deja pe parcursul neurulației, în componența tubului neural se pot distinge porțiunea menită pentru creier și cea pentru măduva spinării; la viitorul creier se evidențiază inițial trei vezicule cerebrale: *proencefalul*, *mezencefalul* și *rombencefalul*, iar la viitoarea măduvă a spinării neuroblastele se organizează în două coloane anterioare și două posterioare, care vor da naștere nucleelor cornelor anterioare și posterioare.

La 22 zile proencefalul formează cupa optică, din care se va dezvolt

ta retina, iar ectodermul invaginează în dreptul fiecărei cupe pentru a da naștere cristalinului. Tot în săptămâna a 4-a apar veziculele auditive, iar porțiunile respective de ectoderm – placodele otice, încep a invagina pentru schișarea meatului timpanic.

Diferențierea celulară în histogeneză și organogeneză se soldează cu apariția a circa 200 tipuri celulare, care se deosebesc între ele prin aspectul lor microscopic (formă, dimensiuni, componența organitelor), componența chimică și, evident, funcțiile în care sunt antrenate. Această gamă variată de tipuri celulare poate fi divizată conform unor particularități comune în 4 grupuri esențiale de țesuturi:

1. Epiteliile, dotate cu o serie de particularități specifice pentru funcțiile de barieră și de secreție.

2. Țesuturile mediului intern reprezintă un mare grup de diverse populații celulare, cu origine mezenchimală, care la primele organisme pluricelulare, asigurau invariabilitatea parametrilor fizico-chimici și biologici proprii organismului dat. Pe măsura avansării pe scara evoluției, celulele mediului intern au și funcția de sprijin, formând substanță intercelulară cu divers grad de durabilitate. Astfel țesuturile mediului intern includ o gamă de varietăți ca sângele, țesuturile conjunctive, cartilajinoase și osoase.

3. Țesutul nervos, derivat exclusiv din placa neurală și specializat în înregistrarea diverselor informații din mediul extern și mediul intern, analiza acestei informații și elaborarea reacțiilor de răspuns.

4. Țesuturile musculare, care, provenind din diverse primordii embrionare, au funcția de contracție și constituie aparate de realizare a activităților nervoase prin mișcare a corpului, cât și a organelor.

Organele extraembrionare (anexele)

În cursul dezvoltării embrionare la om se formează nu numai țesuturi și organe ce au a-1 servi pe parcursul întregii vieți. O parte din materialul celular e folosit în a crea structuri speciale, necesare doar în decursul dezvoltării intrauterine și de care, la naștere, organismul se debarasează. Acestea sunt *organele provizorii sau extraembrionare* (altă denumire – *anexele embrionare*) – *sacul vitelin, alantoida, amnionul și corionul*.

Sacul vitelin apare în evoluție pentru a utiliza substanțele nutritive (vitelusul) cu care e dotat ovulul la pești, amfibiene, păsări. La formarea sacului vitelin participă entodermul extraembrionar – cu celule specializate la absorbția substanțelor nutritive și mezenchimul (derivat extraembrionar al mezodermului) - din care apar primele elemente figurate ale sângelui și

primele vase sanguine – pentru transportarea substanțelor absorbite către corpul embrionului în dezvoltare. La mamifere și la om sacul vitelin, pierzându-și funcția trofică (ovulul uman practic e lipsit de rezerve nutritive), rămâne ca prim organ hematopoietic (în peretele lui apar primele elemente figurate ale sângelui și primele vase). Tot în peretele sacului vitelin își fac apariția și *gametoblastele*, celulele din care vor evolua la timpul lor spermatozoizii sau ovulele.

La om, sacul vitelin degradează pe parcursul dezvoltării antenatale până la un rudiment al cordonului ombilical.

Alantoida servește embrionului de pasăre drept rezervor, în care puiul, având în jurul său coaja oului, își depozitează reziduurile de metabolism (ureea, acidul uric ș.a.). Peretele acestui rezervor este format, ca și în cazul sacului vitelin, din entoderm și mezenchim extraembrionar. La mamifere și la om reziduurile de metabolism sunt eliminate direct în organismul matern, de aceea alantoida, pierzându-și rolul de bază, devine la fel un rudiment în componența cordonului ombilical. O parte a alantoidii servește, însă, la formarea vezicii urinare, uretrei și vaginului.

Amnionul constituie o cameră cu lichid, în mediul căruia viețuiește organismul în dezvoltare la amniote (reptile, păsări și mamifere) până la momentul nașterii (necesitatea acestuia a apărut odată ce speciile în cauză au părăsit mediul acvatic). La formarea peretelui amniotic participă ectodermul extraembrionar urmat de mezenchimul extraembrionar cu numeroase vase sanguine.

Corionul este propriu doar mamiferelor și omului, este organul prin care embrionul și fătul obțin din sângele matern oxigen, substanțe nutritive, expediind în sens opus bioxidul de carbon și reziduurile de metabolism. La formarea corionului participă o structură specială, apărută timpuriu în embriogeneză și denumită *trofoblast*, care e urmat de mezenchim extraembrionar cu vase sanguine. Corionul formează în exterior multiple ramificații – *vilozități coriale*, ce interacționând cu țesuturile mucoasei uterului (endometrului), alcătuiesc împreună *placenta* – organ comun a mamei și fătului important pentru întreținerea noului organism. Schimbul intens de substanțe în sistemul mamă-făt se produce prin intermediul *barierei placentare* care nu permite amestecarea sângelui fetal cu cel al mamei.

Perioadele critice ale dezvoltării

Factul că, în comparație cu dezvoltarea postnatală, embrionul și fătul sunt deosebit de sensibili la acțiunea factorilor nocivi era cunoscut demult.

În 1944 însă, medicul australian Norman Gregg a atras atenție asupra faptului, că vulnerabilitatea noului organism nu este uniformă pe tot parcursul dezvoltării intrauterine și că există așa numitele *perioade critice* sau *perioade de sensibilitate majoră*, când diferiți factori, fie că vor putea provoca moartea embrionului, fie că vor produce anomalii de dezvoltare. Savantul rus P. Svetlov, căruia îi aparține meritul în domeniul dat, distingea inițial două perioade de asemenea sensibilitate majoră la om: perioada de implantare (finele primii săptămâni – începutul săptămânii a 2-a) și perioada formării placentei (săptămânile 3-6 de dezvoltare). Ulterior a fost dovedit, că perioade critice în dezvoltarea sa are nu numai organismul embrionului și fătului în ansamblu, ci și organele lui aparte, fiecare din acestea, în virtutea asincronismului de dezvoltare, parcurgând propriile perioade de extremă vulnerabilitate. Acestea sunt intervale de timp relativ scurte, când celulele organului dat își reprofilează activitatea pentru a intra într-o nouă fază a procesului de diferențiere; perioada critică în dezvoltarea membrilor, spre ex., este intervalul de timp puțin înainte de apariția primordiilor respective.

În primele două săptămâni acțiunea factorilor teratogeni (din greacă *terras* „monstru” + *gennein* „a produce”) se soldează în marea majoritate cu stoparea dezvoltării și eliminarea embrionului. Săptămânile a 4-a a 8-a constiuie perioada de risc major de anomalii congenitale ale inimii, sistemului nervos central, ochilor, membrilor, dinților, palatului, genitalelor și altor organe, factorii teratogeni lezând preponderent organul care parcurge perioada sa critică de dezvoltare. Astfel, unul și același factor teratogen, de exemplu, în săptămâna a 4-a va provoca mai cu seamă anomalii de dezvoltare a ochilor, inimii, mâinilor și picioarelor, iar în săptămâna a 8-a – defecte ale urechilor, palatului, genitalelor externe. Totodată, acțiunea oricărui factor teratogen în una și aceeași perioadă critică va provoca anomalii similare.

În jumătatea a doua a sarcinii riscul defectelor de ordin anatomic treptat descrește, în schimb, factorii teratogeni pot provoca serioase dereglări funcționale. Spre ex., dat fiind că în sistemul nervos central stabilirea conexiunilor interneuronale ale scoarței cerebrale cu alte formațiuni se produce deosebit de intens după 25 săptămâni, acțiunea factorilor nocivi în ultimul trimestru se poate solda cu retard mintal și alte defecte de ordin neuropsihic.

3. ȚESUTURILE EPITELIALE

Țesuturile epiteliale sau *epiteliile* (din gr. “epi” – deasupra și “thele” – piele) sunt țesuturi limitrofe, care separă mediul intern al organismului de mediul extern, acoperă suprafața corpului, căpтуșesc cavitățile lui și mucoasele organelor interne, acoperă tunicile seroase, tapetează vasele sanguine și limfatice și formează majoritatea glandelor. Distingem *trei* grupuri de epitelii:

- 1) *epiteliu tegumentar* – învelește suprafețele libere,
- 2) *epiteliu glandular* – formează glandele,
- 3) *epiteliu senzorial* – are funcții de recepție, intră în componența organelor de simț.

Funcțiile epitelilor:

- *De delimitare, de barieră* – funcția principală a epitelului. Epiteliile formează bariere între mediul intern al organismului și mediul extern.
- *De protecție* a organismului de acțiunea dăunătoare a factorilor fizici, chimici și biologici ai mediului extern.
- *De transport* – gazele (O_2 și CO_2) prin epiteliul alveolar al plămânilor; gaze, substanțe nutritive și metaboliți prin endoteliul capilarelor sanguine ș.a.
- *De absorbție* – epiteliul intestinului și tuburilor renali.
- *De secreție* – sintetizează și elimină substanțe specifice – *secreții*.
- *De excreție* – epiteliile participă la eliminarea din organism (cu urina, sudoarea, bila ș.a.) ale produselor finale ale metabolismului sau ai compușilor exogeni (de exemplu, medicamentele).
- *Senzorială* – ocupând o poziție limitantă și deținând terminații nervoase, epiteliile percep semnalele mecanice, chimice și termice, ce vin din mediul extern.

Caracterele morfologice generale comune ale epitelilor

- 1) *așezarea limitrofă* – între țesuturile mediului intern și mediul extern;
- 2) *aranjarea caracteristică în spațiu* – celulele epiteliale (epiteliocitele) pot fi aranjate în felul următor:

- strat – epiteliile limitrofe,
- tub – o variantă a stratului, răsucit în formă de tub (glandele sudoripare, tuburile nefronului),
- insulă – aglomerări de celule epiteliale în cadrul unor organe, de regulă au funcție endocrină (insulele Langherhans ale pancreasului),
- folicul – formațiune epitelială sferică cu cavitate (foliculii glandei tiroide),
- cordon (traveu) – din lanțuri anastomozate de epiteliocite (hepatocite) este organizat parenchimul ficatului,
- rețea – în timus carcasa susținătoare (stroma) este constituită din celule epiteliale cu prelungiri ce contactează între ele.

- 3) *Cantitatea extrem de redusă de substanță intercelulară* – celulele aderă strâns între ele și se leagă prin intermediul joncțiunilor intercelulare, cum ar fi: zonula de aderență, desmozomii, semidesmozomii, joncțiune strânsă (zonula ocludentă) și cele comunicante (nexusuri).
- 4) *Polaritatea celulelor* – în epiteliocite distingem polul apical (din greacă “apex” – vârf), liber, îndreptat spre mediul extern, sau cavitatea, lumenul organului, și polul bazal, îndreptat spre țesuturile mediului intern și legat de membrana bazală.
- 5) *Situarea pe membrana bazală.* Membrana bazală (noțiune de microscopie optică!) separă epiteliul de țesutul conjunctiv subiacent și este formată din componente, produse de aceste două țesuturi. Ea servește ca suport pentru stratul epitelial și constă din două straturi: lamina bazală și stratul fibros. Lamina bazală (noțiune electronomicroscopică!) este produsul epiteliocitelor, constă din stratul lucid cu grosimea de 10-50 nm, care aderă la plasmalemă, și stratul electronodens cu grosimea variabilă. Stratul fibros aparține țesutului conjunctiv subiacent. Membrana bazală conține colagen tip IV, laminină, entactină și proteoglicani. Celulele epiteliale sunt situate doar pe o parte a membranei și fixate de ea cu ajutorul semidesmozomilor. Prin membrana bazală se efectuează nutriția epiteliului. Celulele epiteliale ale ficatului nu au membrană bazală.
- 6) *Lipsa vaselor sanguine* – nutriția epiteliului se efectuează prin difuzia substanțelor prin membrana bazală din țesutul conjunctiv subiacent (excepție – stria vasculară a ductului colear).
- 7) *Capacitatea de regenerare înaltă* – regenerarea fiziologică și repa-

rativă are loc datorită celulelor-stem și este condiționată de situarea limitantă a epiteliiilor (suprafețele sunt supuse diferitor acțiuni cu uzura rapidă a celulelor.

- 8) *Tipul specific de filamente intermediare* – citokeratinele. Aceste proteine formează în citoplasma celulelor așa numitele tonofilamente, specifice pentru celulele țesuturilor epiteliale cu excepția endoteliului, pentru care sunt caracteristice filamentele intermediare de vimentină.
- 9) *Sunt abundent inervate.*
- 10) *Se dezvoltă din toate trei foițe embrionare.*

Epiteliile tegumentare

Clasificarea țesuturilor epiteliale.

Clasificările epiteliiilor se bazează pe două criterii: a) structura – *clasificarea morfologică*, și b) sursele de dezvoltare în embriogenază – *clasificarea histogenetică*.

Clasificarea morfologică a epiteliiilor are ca principiu numărul straturilor în pătura epitelială și forma celulelor.

Stratificarea: dacă toate celulele aderă la membrana bazală, epiteliiul este *simplu*. Dacă doar o parte din celule aderă la membrana bazală, iar celalalte se suprapun – epiteliiul este *stratificat*. Epiteliile de origine ectodermală sunt stratificate, iar cele entodermale sunt simple.

Epiteliile simple. Principiul clasificării epiteliiilor simple este raportul înălțimii celulei către grosimea sa. După criteriul menționat se disting epiteliiile: a) *pavimentos*, b) *cubic* și c) *prismatic (cilindric, columnar)*. Dacă toate celulele epiteliiului simplu au aceeași înălțime – epiteliiul este *izomorf*, iar dacă include celule cu înălțime diferită – se numește *anizomorf*.

Epiteliile stratificate. La epiteliiul pluristratificat în denumire se ia în considerație doar forma celulelor stratului superficial. Unul din epiteliiile stratificate (epidermul pielii) are stratul superficial format din structuri postcelulare pavimentoase – scuame cornoase (celule care au acumulat keratine, și-au pierdut nucleul și organitele); acest epiteliiu se numește *stratificat pavimentoas keratinizat (cornificat)*.

Epiteliile stratificate fără strat cornos la suprafață, în funcție de forma celulelor stratului superficial se clasifică în: a) *epiteliiu stratificat nekeratinizat pavimentoas*, b) *epiteliiu stratificat nekeratinizat cubic* și c) *epiteliiu stratificat nekeratinizat prismatic*.

Uroteliul, sau **epiteliul de tranziție**, prezintă o varietate aparte de țesut epitelial. Acest epitelium este clasat în categoria epitelium stratificate, deși nu corespunde întocmai particularităților acestor epitelium, celulele tuturor straturilor formează joncțiuni cu membrana bazală. În organism se întâlnește doar în căile urinare. Numărul de straturi celulare în acest epitelium se modifică în funcție de gradul de extindere.

Clasificarea histogenetică

1. Epiteliul *ectodermal* – se dezvoltă din ectoderm (ex. epidermul).
2. Epiteliul *entodermal* – provine din entoderm (epiteliul stomacului, intestinelor, toate glandele tractului digestiv, epiteliul folicular al tiroidei).
3. Epiteliul *celonefrodermal* – se dezvoltă din mezoderm: foițele splancnotomului (mezoteliul, epiteliul substanței corticale a suprarenalelor), nefrotom (epiteliul tubilor renali, epiteliul foliculilor ovarieni și a tuburilor seminiferi ale testiculilor).
4. Epiteliul *angiodermal* – provine din mezenchim (endoteliul).
5. Epiteliul *ependimogial* – se dezvoltă din tubul neural (neuroectoderm) (ependima, epiteliul posterior al corneei, epiteliul perinervului).

Interdependența particularităților morfologice și funcționale ale epitelium

Epiteliile, care exercită cu precădere funcția de protecție, posedă rezistență la acțiunea factorilor mecanici, chimici și microbieni sunt *stratificate*. În regiunile, în care țesutul suportă sarcini mecanice deosebit de dure, și e nevoie ca funcția de protecție să fie cât mai exprimată, epiteliul stratificat este *keratinizat*. Cu cât sarcinile suportate sunt mai mari, cu atât epiteliul este mai gros, iar cornificarea sa e mai pronunțată.

O altă strategie în apărarea de microorganisme, particule de praf sau de acțiunea unui mediu agresiv (enzimelor hidrolitice, acizilor ș.a.) constă în eliminarea pe suprafața epitelium a stratului protector de *mucus* care, permanent reînnoindu-se, diminuează sau neutralizează acțiunea factorului nociv.

Epiteliile, care asigură funcția de absorbție, de regulă sunt *simple*, iar celulele au polul apical dotat cu *microvilozități* (*marginie în perie, bordură de absorbție*).

În cazurile în care activitatea epitelium este legată de **procesele de difuzie** a substanțelor (de exemplu, a gazelor) și de transcitoză, ele, de obicei, sunt *simple pavimentoase*.

Structura epiteliiilor

Epiteliile simple – țesuturile epiteliale, toate celulele cărora sunt situate pe membrana bazală, adică sunt constituite dintr-un singur rând de celule. După forma celulelor din care sunt constituite, distingem epitelium *pavimentos*, epitelium *cubic* și epitelium *prismatic* (*cilindric*, *columnar*).

Epiteliul simplu poate fi *izomorf* și *anizomorf*. La epiteliul izomorf toate celulele au aceeași formă (din greacă "isos" – același). La microscop, în secțiune transversală a epiteliumului, nucleele epitelio-citelor sunt situate la același nivel, adică într-un singur rând. Epiteliul anizomorf este alcătuit din celule de diferită formă și înălțime, nucleele cărora apar la diferite niveluri față de membrana bazală, adică în câteva rânduri. Din această cauză acest epitelium se mai numește și *pseudostratificat*.

Epiteliul simplu pavimentos este reprezentat de *mezoteliu* și *endoteliu*.

Mezoteliul acoperă tunicile seroase (foițele pleurei, peritoneul, pericardul). Celulele mezoteliului – *mezoteliocitele* sunt pavimentoase (plate, turtite), au forma poligonală și margini neregulate. Prin mezoteliu au loc secreția și absorbția lichidului seros. Datorită suprafeței sale netede se asigură alunecarea organelor interne unul față de altul. Mezoteliul nu permite formarea aderențelor conjunctive între organele cavităților abdominale și toracice. Formarea aderențelor e posibilă la lezarea mezoteliului.

Endoteliul câptușește vasele sanguine și limfatice și cavitățile inimii. Prezintă o pătură de celule plate – *endoteliocite*, situate într-un singur strat pe membrana bazală. Endoteliocitele sunt relativ sărace în organite și conțin vezicule de pinocitoză. Endoteliul participă la schimbul de substanțe și gaze (O_2 , CO_2) între sânge și alte țesuturi.

Epiteliul simplu cubic tapetează tuburile renale distale și proximale. Celulele tuburilor proximale au marginea "în perie" și striație bazală. Marginea "în perie" constă dintr-un număr mare de microvili. Striația bazală este cauzată de localizarea mitocondriilor între invaginările adânci ale citolemei polului bazal a celulelor. Epiteliul tuburilor renale are funcția de reabsorbție a unor substanțe din urina primară în sânge. Epitelium cu striație bazală întâlnim și în foliculii glandei tiroide, și în canalele de secreție a glandelor salivare.

Epiteliul simplu prismatic este caracteristic pentru porțiunea medie a tubului digestiv. El câptușește suprafața internă a stomacului, intestinului subțire și gros, vezicii biliare, a unor ducturi din ficat și pancreas și a trompelor uterine. Epitelio-citele sunt înzestrate cu margine "în perie" în mucoa-

sa intestinală sau cu cili vibratili în mucoasa trompelor uterine. Celulele epiteliale sunt legate între ele prin intermediul desmozomilor, joncțiunilor strânse și comunicante.

Epiteliul simplu prismatic anizomorf (pseudostratificat):

Este reprezentat de epiteliul respirator care căpтуșește căile aeroconductorii – cavitatea nazală, traheea, bronhiile și conține celule înzestrate cu cili vibratili. Epiteliul *ciliat* conține câteva tipuri de celule (ciliate, caliciforme, bazale, intercalate, endocrine). Aceste celule au formă și dimensiuni diferite, de aceea nucleele lor sunt situate la diferite niveluri ale stratului epitelial. Epiteliu simplu prismatic anizomorf se întâlnește și în canalul epididimar.

Epiteliile stratificate – epiteliile, în care pe membrana bazală sunt situate numai o parte din celule – celelalte se suprapun, nu au legătură cu membrana bazală. Celulele diferitor straturi ale acestor epiteliu au formă diferită, dar, în denumirea epitelului se ia în considerație numai forma celulelor stratului superficial.

Epiteliul stratificat pavimentos necornificat acoperă suprafața corneei, tapetează cavitatea bucală, a esofagului, a vaginului, porțiunile terminale ale uretrei, intestinului rect și ale ductelor de excreție ale glandelor salivare. El este format din trei straturi de celule: *bazal*, *spinos (intermediar)* și *superficial*. Stratul bazal constă din epiteliocite prismatice situate pe membrana bazală. Printre ele se află celule-stem, capabile să se dividă mitotic. Celulele tinere apărute după mitoză, diferențiindu-se, se vor deplasa în straturile superioare. Stratul spinos este constituit din celule de formă poliedrică. Epiteliocitele straturilor bazal și spinos se caracterizează prin prezența în citoplasmă a tonofibrilelor (fasciculelor de tonofilamente de keratină) și se leagă prin intermediul unui număr mare de desmozomi (redau aspectul de "spini"). Stratul superficial al epitelului este format din celule pavimentoase, care, ajunse la finele ciclului vital, pier și se desprind de epitelu.

Epiteliul stratificat pavimentos cornificat formează stratul extern al pielii (epidermul), acoperă suprafața mucoasei din unele regiuni ale cavității bucale. Este constituit din cinci straturi: *bazal*, *spinos*, *granulos*, *lucid* și *cornos*.

Majoritatea celulelor în straturile epidermului este constituită din *keratinocite*, care, sintetizează și acumulează proteine – keratine. Stratul bazal este format din celule prismatice cu citoplasma bazofilă (dețin aparat

proteosintetic bine dezvoltat). În stratul bazal se conțin celule-stem, care asigură regenerarea epitelului. Pe măsura înmulțirii celulelor, ele se deplasează din stratul bazal în straturile superioare. Stratul spinos este format din câteva rânduri de celule poliedrice legate între ele cu un număr mare de desmozomi, ceea ce le conferă un aspect "spinos" în preparatele histologice. Stratul granulos este constituit din 2-4 rânduri de celule aplatizate, în citoplasma cărora se conțin granule de keratohialină care se colorează intens bazofil. În următorul strat – stratul lucid keratinocitele devin și mai aplatizate, își pierd nucleul și majoritatea organitelor, au citoplasma slab colorată, conține keratină încă imatură numită *eleidină*. Stratul cornos este format din numeroase rânduri de scuame cornoase – structuri postcelulare poliedrice, aplatizate, lipsite de nucleu și organite, cu plasmalemă îngroșată și umplute cu keratină matură. Scuamele de la suprafață treptat se detașează. În afară de keratinocite, în epiteliul stratificat keratinizat se întâlnesc și alte tipuri celulare (melanocite, macrofage epidermale, limfocite).

Uroteliul (epiteliul de tranziție) este caracteristic pentru căile urinare (bazinele renale, uretere, vezica urinară), pereții cărora pe măsura acumulării urinei sunt supuși unei extinderi esențiale. Este constituit din 3 straturi: *bazal*, *intermediar* și *superficial*. Dimensiunile celulelor cresc gradual de la bazal spre superficial. Celulele stratului superficial în starea relaxată a epitelului sunt cele mai voluminoase, au formă de cupolă și proiemină în lumen. Forma celulelor acestui epiteliu și grosimea întregului strat epitelial depinde de starea funcțională (gradul de extindere) a organului. La extinderea peretelui organului în rezultatul acumulării urinei, epiteliul devine mai subțire, iar celulele superficiale devin pavimentoase. La relaxarea peretelui organului grosimea epitelului crește. Celulele formează joncțiuni strânse (occludente), datorită cărora lichidul nu pătrunde prin pereții organului.

Epiteliul glandular

Constituie elementul de bază (perenchimul) a glandelor – organe sau componente ale organelor, care îndeplinesc funcția secretorie.

Ciclu secretor. Procesul de secreție în celulele glandulare decurge ciclic și cuprinde următoarele faze consecutive, care, însă, pot să se suprapună reciproc: 1) *faza de absorbție* a produselor inițiale din sânge, 2) *faza de sinteză* a secretului, 3) *faza de acumulare* a produsului sintetizat, 4) *faza de excreție* (eliminare) a secretului, 5) *faza de restabilire*.

Clasificarea glandelor

Există câteva clasificări ale glandelor, care sunt bazate pe diferite principii:

- 1) după numărul de celule – în *unicelulare* (celulele caliciforme, celulele sistemului endocrin difuz) și *pluricelulare* (majoritatea glandelor);
- 2) după nivelul de organizare – în glande ce intră în *componența diferitor organe* (glandele tunicilor mucoase) sau glande *cu structură anatomică definită* (ficatul, pancreasul, glanda tiroidă ș.a.);
- 3) după poziția față de stratul epitelial – în *endoepiteliale* (intră în componența stratului epitelial: celulele caliciforme, celulele sistemului endocrin difuz) și *exoepiteliale* (situate în afara stratului epitelial);
- 4) după mediul în care este eliminat secretul – în *endocrine*, care își elimină produsele sale de secreție, denumite hormoni, în mediul intern – sânge, limfă, lichid tisular și *exocrine*, care își elimină produsul pe suprafața corpului sau în lumenul organelor interne;
- 5) după mecanismul (modul) de eliminare a secretului – în *eccrine (merocrine)* (produsul elaborat este eliminat fără afectarea integrității celulei – prin exocitoză), *apocrine* (eliminarea secretului odată cu dezintegrarea polului apical a celulei secretoare) și *holocrine* (cu dezintegrarea totală a celulei și eliberarea secretului). La om majoritatea glandelor sunt eccrine (merocrine); cele apocrine nu sunt numeroase (glandele mamare și o parte din glandele sudoripare), iar cele holocrine sunt reprezentate doar de glandele sebacee ale pielii.
- 6) după conținutul chimic al secretului elaborat glandele sunt clasificate în *proteice (seroase)*, *mucoase*, *mixte (sero-mucoase)*, *sebacee*, *hidro-saline*.

Glandele exocrine sunt constituite din *porțiunea secretorie* (terminală), formată din celule secretoare, și *canalul excretor*. În componența porțiunii secretoare, în glandele de origine ectodermală, pe lângă glandulocite (celule secretoare), se conțin și *celulele mioepiteliale* – epiteliocite modificate, cu aparat contractil, situate între membrana bazală și polul bazal al celulelor secretorii. Aceste celule cuprind cu apofizele lor porțiunile terminale și contractându-se, favorizează eliminarea secretului în canalul excretor.

- 7) după structură (clasificarea morfologică a glandelor exocrine) – se bazează pe particularitățile structurale ale porțiunilor sale secretorii și ale canalelor de excreție.

- a) după forma porțiunilor terminale – în *tubulare* și *alveolare*; în cazul în care sunt prezente ambele forme glandele se numesc *tubulo-alveolare*;
- b) după ramificarea porțiunilor terminale – în *neramificate* și *ramificate*;
- c) după ramificarea canalelor excretorii – în *simple* (cu canalul neramificat) și *compuse* (cu canalele ramificate).

Epiteliile senzoriale

Sunt formate din celule epiteliale adaptate sau specializate în recepționarea și transformarea în potențial de recepție a diferitor stimuli (chimici, mecanici ș.a.). Așa sunt, de exemplu, celulele senzitive din mugurii gustativi, celulele pilomotorii din organul auzului și cel al echilibrului. Structura lor v-a fi expusă în compartimentul “Organe senzoriale”.

4. SÂNGELE ȘI LIMFA

Sângele reprezintă un țesut conjunctiv lichid, care circulă prin vasele sanguine și cavitățile inimii și asigură legătura umorală a țesuturilor și organelor. Volumul total al sângelui în organism la adult constituie cca 5 litri (7-8% din masa corpului). Ca și alte țesuturi conjunctive sângele este format din celule (aici – elemente figurate) și substanță intercelulară (plasma sanguină). Volumul elementelor figurate constituie cca 45% din volumul sângelui și plasma – 55%. Raportul procentual al volumului elementelor figurate are importanță clinică, se numește *hematocrit* și constituie 40-50% la bărbați, 35-45% la femei, 36-39% la copii de 2-15 ani.

Sângele circulant realizează în organism un șir de funcții importante. Sângele transportă spre și de la țesuturi și organe oxigen, bioxid de carbon, substanțe nutritive, produși ai metabolismului, hormoni și alte substanțe cu rol regulator; participă la apărarea organismului prin vehicularea și distribuirea celulelor cu rol de protecție (leucocite), anticorpilor, dar și prin procesele de coagulare. Un rol important are sângele în reglarea temperaturii corpului, la fel în menținerea echilibrului osmotic și acido-bazic în organism.

Elementele figurate ale sângelui sunt reprezentate de: a) *eritrocite* – structuri postcelulare anucleate (globulele roșii, hematiile), care datorită conținutului de hemoglobină transportă oxigenul și bioxidul de carbon; b) *leucocite* (celulele albe, nucleate), care, circulând, părăsesc patul vascular și își realizează funcția de protecție în țesutul conjunctiv din diferite organe și c) *trombocite* (plachetele sanguine), care participă la coagularea sângelui.

Plasma sângelui este un lichid gălbui, ușor vâscos. Plasma conține 90% apă, 7% proteine: albumine, globuline, fibrinogen, 1% – săruri minerale, celelalte 2% – diferite alte substanțe, ca aminoacizi, hormoni, vitamine, lipoproteine, metaboliți ș.a.

Proteinele plasmaticе. În plasma sanguină *albuminele* alcătuiesc majoritatea – cca 55% din totalitatea proteinelor, sunt sintetizate în ficat. Datorită caracterului hidrofil, dimensiunilor mici și concentrației înalte în plasmă, albuminele determină 80% din presiunea coloido-osmotică a sângelui.

Dacă concentrația de albumine scade – scade și presiunea osmotică, apa din sânge trece în țesuturi cu formarea edemului. De asemenea, albuminele plasmei leagă și transportă hormoni, unii metaboliți și unele medicamente.

Globulinele plasmei reprezintă o fracțiune eterogenă de proteine, subdivizate în α , β și γ globuline. Globulinele α și β sunt sintetizate în ficat și participă în transportul vitaminelor, hormonilor, lipidelor, fierului, cuprului și a glucidelor. Globulinele γ (imunoglobuline, anticorpi) sunt sintetizate de către plasmocite și participă în reacțiile de protecție imună a organismului.

Fibrinogenul este o proteină cu greutate moleculară mare, la fel sintetizată în ficat. În procesul de coagulare a sângelui fibrinogenul solubil se transformă în fibrină insolubilă polimerizată în fibrile. În locul leziunii vasului sanguin fibrilele insolubile formează o rețea în care se depun elementele figurate formându-se trombul, care stopează sau cel puțin limitează pierderea de sânge. Plasma lipsită de proteinele de coagulare se numește *ser sanguin*.

Substanțele anorganice din plasmă sunt reprezentate de apă și minerale în stare de ioni. Trebuie de notat că plasma este relativ bogată în săruri de Na, Ca, K, Mg ș.a. Clorura de sodiu constituie majoritatea mineralelor (soluția apoasă de NaCl 0,89% se numește soluție izotonică).

Elementele figurate ale sângelui.

Eritrocitele (hematiile sau globulele roșii) reprezintă structuri postcelulare cu origine din celulele precursorare din măduva oaselor, sunt structuri înalt diferențiate, adaptate transportului de gaze. Eritrocitele sunt cele mai numeroase elemente figurate ale sângelui, ele se formează permanent și într-un număr mare în măduva osoasă hematogenă, au durata de viață cca 120 de zile și mor. Numărul eritrocitelor variază în raport cu sexul, vârsta, adaptarea la diferite condiții de viață și activitate. La bărbați numărul eritrocitelor variază în limitele $3.9\text{--}5.5 \times 10^{12}/l$, iar la femei între $3.7\text{--}4.9 \times 10^{12}/l$. La nou născut, numărul este crescut peste $6 \times 10^{12}/l$. Creșteri stabile ale numărului eritrocitelor circulante – *eritrocitoză*, au loc la persoanele care locuiesc la mari altitudini, la sportivi, la persoanele cu deficiențe ale respirației, când este scăzut aportul de oxigen în țesuturi. Micșorarea numărului eritrocitelor circulante se numește *eritropenie*, este consecința unui dezechilibru dintre eritropoieza (formarea eritrocitelor) și hemoliza (distrugerea eritrocitelor): diminuarea eritropoiezei (carență de fier, proteine, vitamine), or intensificarea hemolizei (infecții, stări toxice, mecanisme imune), dar și în urma pierderii de sânge.

Eritrocitul are formă de disc biconcav cu diametrul de 7-8 μm , grosimea la periferie 2,6 μm iar în porțiunea centrală – 0,8 μm . Asemenea formă facilitează saturarea cu gaze a hemoglobinei din citoplasma eritrocitului, cât și schimbul lor cu mediul ambiant. Modificările compoziției plasmei, a echilibrului osmotic, îmbătrânirea eritrocitelor, la fel și unele patologii duc la apariția eritrocitelor de diferite forme: *sferocite* – hematii în formă de sferă, *echinocite* – formă de sferă dar cu numeroase prelungiri citoplasmice, *stomatocite* – formă rotunjită dar cu o depresiune a citoplasmei, *drepanocite* – hematii în formă de seceră, *planocite* – în formă de disc plat, *dacrocite* – în formă de picătură ș.a. Prezența masivă a eritrocitelor de forme diferite, observate pe un frotiu este numită *poikilocitoză*. Nu numai forma, dar și dimensiunile eritrocitelor pot varia. Prezența în frotiul de sânge a eritrocitelor de diferit diametru se numește *anizocitoză*. În particular, dacă diametrul hematiilor atinge 12 μm starea se numește *megalocitoză*, dacă ajunge la 10 μm – *macrocitoză*, iar dacă este de 6 μm și mai mic – *microcitoză*. Eritrocitul cu diametrul 7-8 μm se numește *normocit*.

În cazurile când în frotiu intensitatea colorării eritrocitelor este diferită (conținut diferit de hemoglobină), starea se numește *anizocromie*.

Plasmalema eritrocitului prezintă o biomembrană standard bogată în proteine integrate, majoritare sunt glicoforinele și proteina benzii 3. Proteina benzii 3 leagă moleculele de hemoglobină din citoplasmă și, de rând cu glicoforinele, împreună cu proteinele citoscheletului (anchirina, spectrina, actina, tropomiozina) conferă eritrocitului stabilitatea formei, dar totodată și plasticitate, ceea ce permite trecerea lui prin capilare cu lumenul mai îngust decât diametrul eritrocitului. Porțiunile externe a proteinelor integrate sunt cuplate cu molecule de glucide și constituie antigenii de grup sanguin (aglutinogenii), cei mai importanți fiind A, B și Rh (Rheus). Astfel, unii indivizi au pe suprafața hematiilor antigene A, alții antigene B, alții atât antigene A cât și B, iar alții nu au nici A nici B. Astfel, au fost stabilite 4 grupe sanguine: grupa A, B, AB și O. În plasmă se găsesc anticorpi (aglutinine) împotriva antigenelor ce nu sunt prezente pe suprafața eritrocitelor acestei persoane. Factorul Rheus se întâlnește la majoritatea indivizilor – ei sunt Rh+, alții nu-l au și sunt Rh-.

Dacă în organismul Rh⁻ vor nimeri eritrocite Rh⁺ se va declanșa reacție imună cu formarea de anticorpi și memorie imună față de eritrocitele Rh⁺; inocularea repetată de eritrocite Rh⁺ v-a provoca conflict imun.

Grăsimile din componența plasmalemei sunt reprezentate de fosfolipide, glicolipide, o cantitate însemnată de colesterol.

Citoplasma eritrocitului în frotiu apare omogenă sau ușor granulată, colorată în portocaliu mai intens la periferie și mai slab în centru. Practic tot volumul citoplasmei lipsite de organite este ocupat de hemoglobină – o cromoproteină formată din patru lanțuri polipeptidice, fiecare din ele cuplate cu câte o moleculă de hem, care conține un atom de Fe^{2+} . Hemoglobina are capacitatea de a lega reversibil oxigenul și bioxidul de carbon, asigurând astfel transportul de gaze în organism. Complexul cu oxigen poartă numirea *oxihemoglobină*, cel cu bioxid de carbon – *carboxihemoglobină*. În intoxicația cu monoxid de carbon hemoglobina formează un compus stabil – *carbohemoglobină*. În mod normal într-un litru de sânge se conțin 120-140 g de hemoglobină. Un nivel mai scăzut de hemoglobină (hemoragie, afecțiuni a măduvei hematogene, avitaminoze, carență de Fe) se numește *anemie*. În funcție de combinațiile de lanțuri polipeptidice în componența moleculei, deosebim câteva tipuri de hemoglobină: HbA1 – constituie 96% din toată hemoglobina la adult; HbA2 – reprezintă 1,5-3% la adult și HbF (hemoglobina fetală) – la adult constituie doar 1%, dar la făt ea este principalul tip de hemoglobină.

Reticulocitele sunt eritrocite tinere, care au trecut din măduva osoasă în circulația sanguină în ultimele 24-48 ore. La o colorare specială în citoplasma lor se evidențiază o rețea fibrilară bazofilă (rămășițe de ARN). În normă reticulocitele constituie cca 1% din toate eritrocitele, numărul lor crește în caz de stimulare a eritropoezei.

Leucocitele, sau celulele albe ale sângelui, se găsesc în proporție de cca 0,1% din numărul total de elemente figurate ale sângelui. Leucocitele sunt celule nucleate, cu rol deosebit de important în procesele de apărare împotriva agenților patogeni microbieni prin fagocitoza acestora, prin producerea de anticorpi și celule citotoxice contra macromoleculilor și celulelor străine sau proprii, dar virusate sau modificate, prin neutralizarea toxinelor de origine microbială. Numărul leucocitelor este de $4-9 \times 10^9/l$, indiferent de sex, fiind mai scăzut la bătrâni și mai crescut la copii. Creșterea numărului de leucocite se numește *leucocitoză*, iar scăderea – *leucopenie*. Spre deosebire de eritrocite, care, antrenate de curentul sanguin, circulă permanent, dar rămân în patul vascular, leucocitele sunt celule mobile, ele traversează peretele capilarelor (fenomen numit *diapedeză*), trec în țesutul conjunctiv unde își realizează activitatea. Leucocitele de aseme-

nea se formează permanent pe parcursul vieții în măduva hematogenă. Ele constituie o populație heterogenă de celule: diferă între ele prin mărime, forma nucleului, raportul nucleu/citoplasmă, prin aspectul citoplasmei, dar și din punct de vedere funcțional. Conform acestor criterii deosebim două categorii de leucocite:

1. **Granulocitele** – majoritatea acestor celule au nucleu segmentat sau lobulat (de aici și numirea de leucocite polimorfonucleate), iar citoplasma conține granule specifice. În funcție de caracterul și afinitatea granulelor față de coloranți deosebim: leucocite granulocite *neutrofile* (65-75% din toate leucocitele), leucocite granulocite *eozinofile* (1-5% din leucocite) și leucocite granulocite *bazofile* (0,5-1% din toate leucocitele).
2. **Agranulocitele** – prezintă nucleu rotund, sau reniform (se mai numesc leucocite mononucleate), citoplasma nu conține granulație specifică. Această categorie include *monocitele* (6-8% din toate leucocitele) și *limfocitele* (20-35% din leucocite).

Exprimarea raportului procentual a tuturor varietăților de leucocite are importanță clinică, reprezintă *formulă leucocitară*, se determină prin numărarea consecutivă a leucocitelor în frotiu cu clasarea lor.

Leucocitele granulocite neutrofile sunt cele mai numeroase dintre celulele albe, nimeresc în sânge din măduva hematogenă, circulă un timp scurt (2-8 ore), trec prin diapedeză în țesutul conjunctiv unde funcționează 2-8 zile, apoi, majoritatea, mor prin apoptoză. Atât migrarea din vase cât și deplasarea orientată a neutrofilelor se datorează *chimiotaxismului* – capacitatea de a se mișca în direcția unei substanțe chimice atractante, produsă de microorganisme sau de alte celule.

Funcțiile neutrofilelor au la bază capacitatea lor înaltă de fagocitoză, ele constituind principalul element celular de apărare nespecifică de microorganisme (au fost numite și *microfage*). Granulocitele neutrofile de asemenea captează și digeră celule și alte componente ale țesuturilor alterate, participă la reglarea activității altor celule în țesutul conjunctiv prin elaborarea de substanțe biologice active (citokine).

Neutrofilele constituie majoritatea leucocitelor din sângele circulant (65-75% din toate leucocitele la adult în normă). Creșterea numărului acestor celule se numește *neutrofilie*, iar scăderea numărului – *neutropenie*.

Granulocitul neutrofil în frotiu are diametrul de 10-12 μm, contur rotund sau ușor festonat, citoplasma slab oxifilă cu granulație fină abia vizi-

bilă. Nucleul la majoritatea neutrofilelor este hiperchrom (intens colorat) și format din 3-5 segmente legate prin punți fine. Doar 1-5% din leucocite sunt neutrofile cu nucleu nesegmentat, în formă de bastonaș sau potcoavă. Acestea sunt neutrofile tinere, recent intrate în circulație; creșterea numărului lor indică stimularea granulocitopoezei (ex. în invaziile microbiene).

Citoplasma neutrofilului conține puține organite: reticul endoplasmatic rugos, complex Golgi, rare mitocondrii, microtubuli, microfilamente, fagozomi și fagolizozomi. De asemenea în citoplasmă se conțin două tipuri de granule: *specifice* și *nespecifice* (azurofile). Granulele sunt fine și răspândite în toată citoplasma. Granule nespecifice, azurofile, sau primare sunt lizozomi, conțin hidrolaze acide, mieloperoxidază și proteine cationice cu acțiune antimicrobiană. Granule specifice sau secundare, sunt fine, conferă tenta roșietică citoplasmei. Conțin diferite enzime cu efect litic: colagenaze, fosfolipaze, lactoferine și activatori ai complementului (un sistem de proteine care facilitează fagocitoza). Neutrofilele constituie prima linie de apărare a organismului în fața invaziei microbiene, de asemenea ele intervin în fazele inițiale ale inflamației, ca răspuns al organismului la alterare. Capacitatea funcțională a neutrofilelor se apreciază prin două teste: activitatea fagocitară – procentul de neutrofile care participă la fagocitoză (în normă 69-99%) și indicele fagocitar – numărul mediu de microbi înghoșiți de o celulă (în normă 12-23).

Leucocitele granulocite eozinofile sunt puține la număr, ele reprezentând doar 1-5% din leucocitele circulante. Numărul lor crește în invaziile parazitare, reacții alergice, la pătrunderea în organism a proteinelor străine cu structură macromoleculară – starea se numește *eozinofilie*. Durata de viață a eozinofilelor este mai mare decât a neutrofilelor, fiind de câteva săptămâni. Eozinofilul în frotiu are diametrul de 12-15 μm , un nucleu format de regulă din două segmente legate cu o punte fină. Rareori pot fi întâlnite celule cu nucleu nesegmentat (eozinofile tinere). Se deosebesc de alte leucocite prin prezența în citoplasmă a numeroaselor granule ovalare de 0,5-1,5 μm , colorate cu eozină în nuanțe de roșu și bine deosebite la microscopul fonic.

Granulațiile oxifile sunt specifice, la microscopia electronică au în centru un miez lamelar caracteristic numit *crystaloid*. Granulele conțin proteine majore cu efect citotoxic și neurotoxic asupra paraziților, proteine cationice, peroxidaza, arilsulfataza B, fosfolipaza D și histaminaza (ultima enzimă participă la metabolizarea aminelor biologice, inclusiv a celor

elaborate de bazofile). Acest cocktail de fermenți este capabil să distrugă membranele paraziților. Eozinofilele conțin în citoplasmă și granule nespecifice, mai mici decât cele specifice – sunt lizozomi cu hidrolaze acide și alte enzime, implicate în distrugerea paraziților și a complexelor antigen-anticorp endocitate de eozinofil.

Funcțiile granulocitului eozinofil: posedă activitate fagocitară, dar aportul lui este foarte mic în comparație cu a neutrofilelor. Joacă un rol deosebit în protecția antiparazitara, cooperându-se în această activitate cu celulele sistemului imun. La contactul cu parazitul are loc degranularea eozinofilului cu eliberarea conținutului granulelor în spațiul intercelular. Participă activ în reacțiile alergice și procesele inflamatorii. În bolile cu caracter alergic și invaziile parazitare crește numărul acestor celule în sânge – *eozinofilie*.

Leucocitele granulocite bazofile sunt cele mai puțin numeroase, reprezentând doar 0,5-1% din toate celulele albe. Se formează în măduva hematogenă, trec în circulație unde se află 6-24 ore, apoi migrează în țesuturi. Au durată scurtă de viață, care nu depășește câteva zile. Aceste celule au un rol deosebit în reglarea metabolismului și menținerea homeostaziei locale prin eliberarea unui șir de substanțe biologice active, care influențează contractilitatea mușchilor netezi, permeabilitatea vaselor sanguine, coagulabilitatea sângelui, secreția glandelor, chimiotaxismul altor leucocite ș.a. *Bazofilia* – creșterea numărului de bazofile în sânge, apare în reacțiile imune de hipersensibilitate, după iradiere cu raze ionizante, în unele afecțiuni ale sistemului hemopoetic. Scăderea numărului de bazofile – *bazopenia*, apare în infecții, procese inflamatorii, în cazul tumorilor maligne.

În frotiu granulocitul bazofil are diametrul de 9-12 μm , citoplasma slab oxifilă și nucleul din 2-3 lobi sau în formă de S. Cromatina nucleului este mai puțin condensată, decât la celelalte granulocite. Citoplasma conține un număr variabil de granule rotunde sau ovalare, care se colorează intens cu azur (în albastru). Fiind dispersate în toată citoplasma, granulele descori maschează nucleul. La microscopul electronic în citoplasmă se evidențiază un număr redus de mitocondrii, aparatul proteosintetic relativ slab dezvoltat, incluziuni de glicogen, picături de lipide și granule de două tipuri – specifice și nespecifice. Granulele specifice sunt mari (0,5-2 μm), limitate de membrană, cu matrice fin granulară și densitate neuniformă. Granulele specifice conțin heparină (anticoagulant), histamină (dilată vasele, crește permeabilitatea lor), enzime (proteaze, peroxidază), factori hemotoxici

pentru eozinofile și neutrofile. Granulele nespecifice sunt lizozomi cu setul lor caracteristic de enzime.

O particularitate a granulocitelor bazofile este participarea lor în reacțiile imune alergice. Citolema bazofilelor de rând cu alții, deține și receptori pentru imunoglobulinele clasa E – IgE (una din cele cinci clase de anticorpi umorali). La pătrunderea în organism a unor antigene (antigen-substanță, care provoacă răspuns imun) este stimulată producerea de IgE. O parte din anticorpi leagă antigenul și sunt eliminați, alți, însă, se cuplează cu receptorii pe suprafața bazofilelor și rămân pentru mult timp. La pătrunderea repetată a aceluiași antigen, el se leagă cu IgE de pe suprafața bazofilelor. În rezultat se produce o degranulare rapidă cu eliberarea masivă a conținutului granulelor în spațiul intercelular, însoțită de manifestări alergice (ex. spasmul bronhiilor, edeme, prurit, diaree, căderea presiunii arteriale, care poate duce la șoc și chiar moarte).

Toate leucocitele granulocite mature sunt celule capăt de serie, nu se înmulțesc.

Limfocitele prezintă o familie de leucocite agranulare, similare după caracteristicile lor morfologice, dar diferite din punct de vedere funcțional. În sângele periferic constituie 20-35% din toate leucocitele și realizează în organism protecția imună – un mecanism specific de apărare față de macromolecule și structuri corpusculare străine sau proprii, dar modificate. Sunt celule sferice cu nucleu mare hiperrom, înconjurat de un inel îngust de citoplasmă ușor bazofilă. În frotiu cu colorare uzuală deosebim trei categorii de limfocite: mici, cu diametrul 4,5-7 μm , medii – de 8-10 μm și mari cu dimensiunea de peste 11 μm . În sângele periferic limfocitele mici și medii constituie majoritatea, 90% din care sunt cele mici. Limfocitele mici conțin în citoplasmă un număr redus de mitocondrii, aparat Golgi slab dezvoltat, puțini ribozomi, câțiva lizozomi. Comparativ cu limfocitele mici, cele medii sunt mai bogate în citoplasmă și cu mai multe organite. Nucleul nu este atât de hiperrom ca la limfocitele mici. Limfocitele mari se întâlnesc mai rar în sângele circulant, au citoplasma bazofilă, mai abundentă decât la cele medii și mai bogată în organite, cu reticul endoplasmatic rugos și aparat Golgi bine dezvoltate. Nucleul mare în formă de bob, sau rotund, dar cu o depresiune, are cromatina decondensată, uneori poate fi deosebit nucleolul. Limfocitele mari sunt considerate celule activate de antigene sau sunt celule din categoria NK (killeri naturali).

Citolema limfocitelor prezintă un mozaic întreg de receptori, printre

ei se află și receptori specifici, care determină imunocompetența acestor celule, capacitățile lor funcționale. Datorită acestor receptori limfocitele recunosc specific anumite antigene și interacționează cu ele. În prezent receptorii specifici de pe suprafața limfocitelor pot fi determinați prin reacții imunohistochimice cu anticorpi monoclonali. Astfel, în aspect funcțional, deosebim trei mari clase de limfocite:

1. Limfocite B (timusindependente, responsabile de imunitatea umorală, se diferențiază – obțin imunocompetența în măduva hematogenă).
2. Limfocite T (timusdependente, responsabile de imunitatea celulară și activitatea reglatoare în reacțiile imune, obțin imunocompetența în timus).
3. Limfocite nule – nu dețin receptori specifici nici pentru T, nici pentru B (această clasă include celulele NK, celulele K și celulele stem hemopoietice – toate morfologic asemănătoare cu celelalte limfocite).

Morfologic, atât la microscopul fonic cât și cel electronic, tipurile de limfocite nu pot fi diferențiate. Spre deosebire de celelalte leucocite, limfocitele au durată lungă de viață și capacitate de proliferare (celulele stimulate de antigene se înmulțesc intens).

Limfocitele B la adult se formează în măduva oaselor, splină, nodurile limfatice și constituie 20-30% din toate limfocitele circulante. La om și alte mamifere limfocitele, care se formează în măduvă până la naștere, dar și după, tot aici trec și diferențierea – obțin imunocompetență (la păsări aceste limfocite se diferențiază în bursa Fabricii – organ limfoid lângă cloacă, de unde și numirea de limfocite „B”). Din măduvă limfocitele competente trec în circulație, apoi migrează în organele limfoide și țesutul conjunctiv. După contactul cu antigenul limfocitele clonei date (cele cu receptori specifici pentru acest antigen) proliferază intens multiplicând substanțial clona. O parte din aceste limfocite – *limfocitele B efectoare* se vor transforma în plasmocite – celule producătoare de anticorpi, celelalte vor rămâne pentru mult timp în organism ca *limfocite B cu memorie*. La un eventual contact repetat cu același antigen limfocitele cu memorie vor declanșa un răspuns imun mult mai rapid și mai eficient decât la primul contact. Spre deosebire de alte leucocite, limfocitele care au migrat în țesuturi pot reveni în circulație, iar apoi din nou să migreze (recirculația limfocitelor).

Limfocitele T constituie 70-80% din populația limfocitelor. În măduva hematogenă se formează precursorii acestor celule, care trec în circulație,

migrează în timus unde se înmulțesc intens și se diferențiază în limfocite T imunocompetente ("T" de la timus). Din timus celulele diferențiate revin în circulație, de unde migrează în țesuturi, în special vor popula anumite zone din splină și nodurile limfatice. Limfocitele T asigură imunitatea mediată celular, participă în imunitatea umorală, distrug celulele străine pătrunse în organism și cele proprii virusate sau canceroase, resping transplantul, participă în reacțiile alergice. Clasa limfocitelor T este heterogenă în aspectul setului de receptori specifici din citolemă și, corespunzător, în aspect funcțional. Deosebim următoarele subclase:

4. *Limfocite T helperi* – preiau informația de la celulele prezentatoare de antigen, o transmit prin interleukinele secretate și activează alte limfocite T, stimulează limfocitele B, limfocitele NK. La rândul lor, limfocitele B activate dau naștere plasmocitelor, care vor produce anticorpi umorali.
5. *Limfocite T supresoare* – diminuează sau stopează producerea de anticorpi de către plasmocite, inhibă activitatea limfocitelor helperi.
6. *Limfocite T citotoxice* (killeri) – sunt celule efectoare, prin eliminarea de citokine și perforine distrug celulele străine, celulele proprii infestate cu virusuri și celulele canceroase.
7. *Limfocite T cu memorie* prezintă o parte din limfocitele T, care au participat în reacția imună și vor rămâne pentru mult timp în organism, păstrând informația despre antigen.

Celulele NK (killeri naturali) prin acțiune citotoxică distrug celulele transformate, celulele infestate cu virusuri și cele străine. *Celulele K (killeri)* la fel distrug asemenea celule, dar numai dacă receptorii de suprafață a acestora sunt cuplate cu anticorpi.

Monocitele sunt cele mai voluminoase leucocite în sângele circulant, constituie 6-8% din toate leucocitele. Monocitele rămân în circulația sanguină 1-2 zile, după care migrează în țesuturi devenind macrofage. Macrofagele tuturor organelor formează un sistem unic de protecție numit *sistemul mononuclear-fagocitar*.

La microscop optic monocitele apar ca celule rotunde sau cu contur festonat cu diametrul 15-25 μm , bogate în citoplasmă. Nucleul voluminos în formă de bob sau lobat este dispus excentric, are cromatina structurată și conține 1-2 nucleoli, însă greu vizibili. Citoplasma conține granulații azurofile, care sunt lizozomii monocitelor, și puține organite citoplasmaticice:

reticul endoplasmatic rugos, ribozomi liberi și mitocondrii. Posedă activitate fagocitară, dar care nu se manifestă în sângele circulant.

Monocitele, care au migrat în țesuturi se transformă în macrofage, celule cu metabolism mai înalt, cu conținut bogat în enzime hidrolitice. Aici fagocitează bacterii, virusuri, particule anorganice, complexe antigen-anticorp, sintetizează interleukine, lizozim, prostaglandine ș.a. Macrofagele cooperează în reacțiile imune cu limfocitele și au rol de celule prezentatoare de antigen.

Plachetele sanguine (trombocitele) sunt structuri postcelulare, prezintă fragmente citoplasmatică ale megacariocitului – o celulă voluminoasă rezidentă a măduvei osoase hematogene. În sângele circulant se conțin $200-400 \times 10^9$ la litru. Creșterea numărului lor se numește *trombocitoza*, iar scăderea numărului – *trombocitopenie*. Numărul plachetelor crește în condiții de stres, în patologii ale splinei, după hemoragii și scade în unele boli de sânge sau în stările de deficiență legate de generarea sau maturarea lor. Durata de viață variază de la câteva ore până la 3-4 zile după ce sunt distruse, în special, în splină. Este cel mai mic element figurat al sângelui având un diametru de 2-4 μm . Forma este ovală sau neregulată, citoplasma bazofilă. La microscopul electronic citoplasma prezintă două zone: centrală, mai densă – *granulomer*, și una periferică, mai clară – *hialomer*. Granulomerul este format din vezicule de diferite mărimi, resturi de reticul endoplasmatic, vezicule golgiene, lizozomi, câteva mitocondrii și granulații fine de 3 tipuri:

- *granulele α* – cele mai numeroase, conțin două proteine exclusiv plachetare:
 - β tromboglobina – controlează activarea plachetară și factorul IV plachetar – antagonistul heparinei, reglează permeabilitatea vasculară. Aceste granule mai conțin factori de coagulare ca fibrinogenul, factorul V, factorul VIII von Willebrand, factorul de creștere derivat din plachete (PDGF) etc.
- *granulele δ* conțin ioni Ca^{2+} și serotonină, absorbite din plasmă.
- *granulele λ* conțin enzime lizozomale.

Hialomerul prezintă zona periferică formată din microtubuli, microfibrile și diferite proteine, implicate în procesul coagulării sângelui. Microtubulii dispuși circular mențin forma trombocitului, microfilamentele de actină și miozină determină modificarea formei, asigură contracția în formarea cheagului sanguin. Membrana plachetelor este acoperită cu un strat gros

de glicocalex, deține receptori pentru factorii plasmatici cu rol în coagularea sângelui. Plachetele intervin direct în coagularea sângelui, un proces complex, în care participă mai mulți factori. Trombocitele aderă la locul lezat al peretelui vasului sanguin și declanșează procesul de coagulare.

Trombocitele mai au și alte funcții decât cele de coagulare: intervin în procesele inflamatorii și eliberează substanțe care stimulează chemotaxisul neutrofilelor la locul de invazie microbiană, intervin în procesul imun prin emiterea de substanțe, care stimulează producerea de imunoglobuline, eliberează substanțe care stimulează angiogeneza (formarea de noi capilare).

Analiza de laborator, care stabilește valorile cantitative ale elementelor figurate ale sângelui (eritrocite, leucocite, trombocite) precum și cantitatea de hemoglobină din sânge constituie **hemograma**. Raportul procentual între toate tipurile de leucocite poartă numirea de **formulă leucocitară**.

LIMFA

Limfa este un lichid al mediului intern care circulă prin vasele limfatice. Prin circulația limfatică revine în sistemul circulației sanguine surplusul de lichid tisular, format în urma extravazării la nivelul capilarelor și acumulării de apă metabolică. Circulația limfatică are sens centripet, de la țesuturi către inimă. Circulația limfatică are o viteză mică de curgere.

Formarea limfei. În fiecare minut, prin capilarele din organism, la capătul lot arterial, se filtrează aproximativ 16 mililitri de lichid, 15 mililitri se reîntorc în capilarele sanguine la nivelul capătului venos. Diferența de un mililitru, plus apa metabolică, ia calea capilarelor limfatice. Astfel, în fiecare zi se formează aproximativ 1,5 litri de limfă.

Compoziția limfei. Limfa preluată de capilarele limfatice are o componență asemănătoare cu cea a plasmei sanguine, cu diferența că este mai săracă în proteine. De asemenea, poate conține microbi, celule moarte sau fragmentele lor, celule canceroase.

La trecerea prin nodurile limfatice, situate pe traiectul vaselor limfatice, limfa este purificată și îmbogățită cu proteine, mai ales imunoglobuline, dar și celule – în special limfocite. Limfocitele constituie 99% din celulele limfei. În funcție de țesutul drenat, sau organul din care a fost evacuată, compoziția limfei diferă:

- limfa care provine din intestin este mai bogată în lipide și are un aspect lăptos;
- limfa din ficat este bogată în enzime și proteine;
- limfa care provine din glandele endocrine este bogată în hormoni.

5. HEMOPOIEZA

Hemopoieza (gr. *haima* – sânge, *poiezis* – formare) este un ansamblu de procese succesive prin care se formează și regenerează elementele figurate ale sângelui. Celulele mature ale sângelui au o durată de viață relativ scurtă, de aceea e necesară o permanentă reinnoire a lor, care se produce în organele hematopoietice.

Deosebim hemopoieză *antenatală* (până la naștere, intrauterină) și hemopoieză *postnatală*.

În perioada embrionară timpurie primele celule ale sângelui se formează în mezenchimul peretelui sacului vitelin. Peste un timp, organe hematopoietice provizorii devin succesiv ficatul, splina, ganglionii limfatici, timusul, iar începând cu luna a doua de dezvoltare intrauterină, odată cu formarea oaselor scheletului, își începe funcția hemopoietică și măduva oaselor. După naștere măduva oaselor rămâne unicul organ hemopoietic universal.

Formarea și maturarea elementelor figurate ale sângelui poartă corespunzător numirea de *eritropoieză*, *granulocitopoieză*, *monocitopoieză*, *limfocitopoieză* și *trombocitopoieză*.

Hemopoieza antenatală

În hemopoieza antenatală deosebim următoarele perioade: 1) mezoblastică sau prehepatică; 2) hepato-splinică; 3) medulo-limfatică.

Perioada *mezoblastică* începe la săptămâna a II-a de dezvoltare cu formarea de insule hematogene în mezenchimul sacului vitelin și cu formarea eritrocitelor primitive mari, nucleate – megalocitelor. Procesul de diferențiere decurge în felul următor: celula mezenchimală – celula stem hemopoietică – eritroblast primar (megaloblast) – eritroblast policromatofil – eritroblast oxifil – eritrocit primar nucleat (megalocit). Eritroblastul primar are citoplasma bazofilă (conține numeroși ribozomi) dar, pe măsura sintezei și acumulării de hemoglobină, celulele devin policrome, apoi oxifile. Megalocitele sunt celule mari – cca 20 μm cu nucleu voluminos hiper-crom. În această perioadă alte celule sanguine nu se formează. Concomitent cu formarea megalocitelor alte celule mezenchimale se diferențiază în endoteliocite care înconjoară insulele hematogene – se formează și vasele

sanguine. Așa dar, în perioada mezoblastică hemopoieza are loc intravascular. În continuare formarea celulelor sângelui se va produce exclusiv extravascular și doar pe măsura maturizării lor vor trece în circulație. Faza *hepato-splinică* debutează în luna a 2-a de dezvoltare. Ficatul în această perioadă este principalul organ hemopoietic și rămâne activ până în luna a 8-a. În ficat începe și formarea celorlalte celule ale sângelui, eritrocitele rămân, însă, de tip megaloblastic, doar o parte din ele devin anucleate. În această perioadă treptat se includ în hemopoieză splina și timusul. Perioada *medulo-limfatică* începe în luna a 3-a de viață intrauterină, când măduva oaselor produce predominant granulocite. Din luna a 4-a funcția hemopoietică a măduvei devine completă, ea asigurând sângelui toate tipurile de celule. Către momentul nașterii devin activi hemopoietic și ganglionii limfatici.

Hemopoieza postnatală. După naștere măduva oaselor rămâne principalul organ hemopoietic, ficatul, splina și celelalte organe își încetează funcția hemopoietică. Pe parcursul vieții în splină, timus și nodurile limfoide (ganglionii limfatici) se vor forma doar limfocite. Sursa de formare a elementelor figurate ale sângelui în măduva hematogenă sunt celulele stem hemopoietice derivate din mezenchim. Celulele stem sunt celule nediferențiate cu metabolism foarte scăzut și rezistivitate înaltă la acțiunea factorilor nefavorabili. Se pot divide, dând naștere la o celulă stem, care va rămâne în locul celulei-mamă, și a unei celule fiice capabilă să prolifereze și să se diferențieze ireversibil într-o anumită linie celulară.

Formarea celulelor sângelui are la bază următoarele mecanisme:

- a) *proliferarea* – înmulțirea celulelor;
- b) *diferențierea* – comitarea, angajarea celulelor de a da naștere unei anumite linii celulare;
- c) *maturația* – obținerea proprietăților structural-funcționale, caracteristice fiecărui tip celular;
- d) *citodiabaza* – trecerea celulelor mature în circulația sanguină.

Particularitățile structurale și funcționale ale celulelor sistemului hemopoietic permit de a deosebi șase clase celulare:

1. Celule stem totipotente (sau pluripotente, omnipotente);
2. Celule stem polipotente (sau celule semistem);
3. Celule stem unipotente;
4. Celule precursorare – celule blaste;

5. Celule în curs de maturație;

6. Celule mature.

Este dovedit faptul, că toate elementele figurate ale sângelui se dezvoltă dintr-un singur tip de celule de origine mezenchimală, acestea au și fost numite *celule stem hemopoietice totipotente*. Celulele totipotente proliferază și dau naștere la două linii celulare; una – celulele stem *polipotente a limfopoiezei* (vor asigura formarea limfocitelor), alta – celulele stem *polipotente a mielopoiezei*, din care se vor dezvolta toate celelalte elemente figurate (eritrocitele, granulocitele, monocitele și megacariocitele generatoare de trombocite).

Celulele hemopoietice semistem (polipotente) la rândul lor, prin proliferare, vor da naștere populațiilor de celule fiice cu potențial redus de diferențiere – celule stem unipotente, complet comitate, capabile să asigure formarea doar a unui singur tip de celule. Astfel se formează celule stem *unipotente pentru eritropoieză*, celule stem *unipotente pentru granulocitopoieză*, pentru *monocitopoieză*, pentru *trombocitopoieză*. Celulele stem polipotente ale limfopoiezei vor forma celule stem *unipotente pentru limfocite B* și celule stem *unipotente pentru limfocite T*. Morfologic, prin metode histologice uzuale, celulele stem (toate clasele) nu pot fi diferențiate, toate sunt asemănătoare limfocitelor mici întunecate. Identificarea lor a fost posibilă prin tehnici speciale de laborator cu transplantarea de celule ale măduvei animalelor de laborator (șoareci), supuse preventiv iradierii ionizante până la distrugerea completă a tuturor celulelor hematogene (celulele pentru transplantare fiind colectate până la iradiere). Ulterior în splina acestor animale au apărut colonii de celule hemopoietice (din celulele transplantate), care au putut fi identificate prin cultivarea lor pe medii nutritive în prezența celulelor stromale (reticulare). De aici, celulele stem polipotente și unipotente mai sunt cunoscute și ca *celule sau unități formatoare de colonii (CFC sau UFC)*.

Datorită faptului că dividerea fiecărei celule stem (toti-, poli-, unipotente) soldează cu formarea unei celule stem (cea de a doua proliferază și se diferențiază) setul de celule progenitoare rămâne constant pe parcursul vieții.

Celulele stem unipotente proliferază mult mai intens decât precedentele ei și se diferențiază în celule precursoare (blaști) a hemopoiezei, corespunzător – *eritroblaști*, *mieloblaști*, *monoblaști*, *megacarioblaști* și *limfoblaști*, care constituie a 4-a clasă a celulelor hemopoietice. Celulele

blaști prezintă prima din clasele de celule hemopoietice, care pot fi identificate morfologic în frotiul sau secțiunea histologică confecționate din măduva hematogenă. Blaștii posedă o capacitate de proliferare foarte înaltă și constituie principala clasă de celule, care asigură formarea permanentă a unui număr enorm de celule ale sângelui. Populațiile de celule precursoră intră în faza de maturare, pe parcursul căreia vor obține particularitățile morfologice și funcționale, caracteristice fiecărui tip celular.

Eritropoieza. Întreg șirul formelor celulare, implicate în formarea eritrocitelor este următorul: *celula stem hemopoietică totipotentă – celula stem polipotentă a mielopoiezei – celula stem unipotentă a eritropoiezei – eritroblastul – pronormocitul bazofil – pronormocitul policromatofil – pronormocitul oxifil – reticulocitul – eritrocitul normocit.*

Eritroblastul este o celulă de 12-20 μm cu nucleu mare, sferic, eucromatic, cu 1-2 nucleoli mari. Citoplasma este moderat bazofilă, conține mulți ribozomi liberi, complex Golgi bine dezvoltat, numeroase mitocondrii, centrozom și lizozomi. Procesul de bază a maturării eritrocitelor este sinteza de hemoglobină și formarea, în final, a unui corpuscul anucleat, mic și biconcav. Astfel, pe parcursul maturării seriei eritropoietice au loc un șir de evenimente majore – descrește treptat volumul celulei, ce micșorează nucleolul până ce devine invizibil la microscopul optic, scade diametrul nucleului, crește densitatea cromatinei și nucleul devine picnotic. Spre final, la etapa de pronormocit oxifil, nucleul împreună cu o parte din citoplasmă sunt expulzate din celulă (extruzia nucleului). Gradual în citoplasma celulelor descrește numărul de ribozomi (scade bazofilia citoplasmei), concomitent cu creșterea cantității de hemoglobină crește oxifilia citoplasmei, treptat din citoplasmă dispar mitocondriile. Pe parcurs, de la eritroblast până la pronormocit oxifil celulele suportă 3-5 diviziuni mitotice. Pronormocitele oxifile nu se mai divid. Reticulocitele după dimensiuni, formă și conținut de hemoglobină sunt asemănătoare eritrocitului normocit, doar că în citoplasmă mai persistă resturi din ribozomi, rețicul endoplasmatic. Reticulocitele sunt apte de a suporta diabaza – trecerea în circulația sanguină, unde timp de 1-2 zile vor deveni normocite. Dezvoltarea eritrocitului, începând cu eritroblastul și terminând cu trecerea reticulocitului în circulație, durează 7 zile. La matur zilnic se formează cca 1 trilion de eritrocite. Pentru producerea eritrocitelor sunt strict necesare: factorii de creștere (eritropoietinele formate de rinichi), ionii de fier, acidul folic, ciancobalamina (vitamina B_{12}), aportul celulelor reticulare ale stro-

mei măduvei hematogene și a macrofagelor. Fierul necesar pentru sinteza hemoglobinei este preluat de celulele în dezvoltare de la macrofagele măduvei, care, la rândul lor, îl captează din plasma sanguină.

Granulocitopoieza. Granulocitopoieza cuprinde proliferarea, maturarea și diferențierea celor trei tipuri de granulocite – neutrofile, bazofile și eozinofile. Celulele parcurg următoarele etape de dezvoltare: *celula stem hemopoietică totipotentă – celula stem polipotentă a mielopoiezei – celula stem unipotentă a mielopoiezei – mieloblastul – promielocitul – mielocitul (neutrofil, eozinofil și bazofil) – metamielocitul – granulocitul cu nucleu neseșmentat (doar pentru neutrofile) – granulocitul cu nucleu șegmentat.*

Mieloblastul este cea mai imatură celulă din seria mieloidă, care poate fi deosebită la microscopul optic. Este o celulă voluminoasă cu citoplasma ușor bazofilă, cu nucleu rotund sau oval, cu cromatină fin dispersată și 1-2 nucleoli. La următoarea fază – de promielocit, celulele au bazofilia citoplasmei mai pronunțată și în ea apar granule azurufilice, care conțin enzime hidrolitice și mieloperoxidază. Sunt granule nespecifice – lizozomi primari. Promielocitele se multiplică și dau naștere la cele trei tipuri cunoscute de granulocite. Primele semne ale diferențierii apar la mielocite, când gradual în citoplasmă crește numărul de granule specifice fiecărui tip celular. Granulele specifice treptat ocupă majoritatea citoplasmei. Astfel apar mielocitul neutrofil, mielocitul eozinofil și mielocitul bazofil, în care se observă micșorarea nucleului cu condensarea cromatinei, dispariția nucleolului, creșterea considerabilă a conținutului de granule specifice. La etapa de mielocit proliferarea celulelor se stopează. Spre deosebire de celelalte două, granulocitul neutrofil parcurge o etapă intermediară, când nucleul devine bastonat sau în formă de potcoavă. Un număr de asemenea granulocite apare în sângele circulant în situațiile, când mielopoieza este stimulată. Apariția unui număr sporit de granulocite cu nucleu bastonat în sânge este numită „*deviere spre stânga*” și are semnificație clinică – indică dezvoltarea unei infecții bacteriene.

Spre deosebire de alte elemente figurate, care pe măsura maturăției trec în circulație, o parte din granulocitele neutrofile mature rămân în măduvă, constituind așa numitul *compartiment medular de stocare* a neutrofilelor; el constituie un sistem tampon, capabil să elibereze în circulație la necesitate un număr enorm de neutrofile. Neutrofilele, care prin diabază au intrat în circulație și se află suspendate în plasmă, constituie *compartimentul circulator* al neutrofilelor. Anume aceste celule sunt contorzitate la analiza

de laborator a sângelui. Însă nu toate granulocitele care au părăsit măduva circulă – un număr mare (egal cu a celor circulante) aderă temporar la endoteliul capilarelor în diferite organe fără a se deplasa cu fluxul de sânge. Aceste granulocite constituie *compartimentul de marginalizare* a neutrofilelor. Pe măsura necesităților neutrofilele sunt mobilizate din acest compartiment – se instalează o neutrofilie tranzitorie (de ex. în travaliu muscular, după alimentare). Așa că, modificările numărului de neutrofile în sângele circulant pot fi apreciate doar luând în considerație acest mecanism. Neutrofilia provocată de infecții bacteriene are la bază mobilizarea masivă din compartimentul medular dar și stimularea granulocitopoiezei – în circulație vor apărea în număr mare de neutrofile imature (cu nucleu bastonat sau chiar metamielocite și mielocite).

Neutrofilele, prin diapedeză la nivelul capilarelor și a venulelor post-capilare, trec în țesutul conjunctiv unde își exercită funcția lor de protecție prin fagocitoză. Aici ele formează *compartimentul tisular* al neutrofilelor.

Limfocitopoieza. Majoritatea limfocitelor din sângele circulant își au originea din timus și organele limfoide periferice, însă toate celulele progenitoare ale limfocitelor au origine medulară. Procesul limfocitopoiezei medulare este următorul: *celula stem hemopoietică totipotentă – celula stem polipotentă a limfopoiezei – celula stem unipotentă pentru limfocite T și pentru limfocite B – limfoblast (corespunzător pentru – T și pentru – B) – prolimfocit – limfocit.*

O parte din aceste celule relativ nediferențiate (cele determinate pentru T) migrează în timus unde proliferază intens și își obțin atributele caracteristice pentru limfocitele T (devin imunocompetente). În continuare limfocitele T părăsesc timusul și populează zone specifice în organele limfoide periferice.

Alte limfocite nediferențiate din măduvă (cele determinate pentru B) rămân în măduvă și se diferențiază în limfocite B imunocompetente, și ele la rândul lor vor migra în zone specifice ale organelor limfoide periferice. Spre deosebire de alte leucocite, limfocitele din organele limfoide periodic revin în circulație, ca apoi să migreze în alt loc. O altă deosebire a limfocitelor este că, fiind stimulate de antigene în organele periferice și țesuturi, se dediferențiază (se transformă în blaști), proliferază intens și dau naștere unui număr mare de celule efectoare și celor cu memorie.

În procesul de limfocitopoieză limfoblastul prezintă o celulă de 12-18 μm cu nucleu mare eucromalic și 1-2 nucleoli pronunțați, conține puțină cito-

plasmă (în raport cu volumul nucleului). Citoplasma este bazofilă, conține organite de tip general și puține granule azurofile (lizozomi). Prin diviziuni mitotice limfoblastul dă naștere prolimfocitelor. Prolimfocitul este de dimensiuni mai mici, nucleul heterocromatic conține un nucleol, dar greu de observat la microscop. Citoplasma este redusă cantitativ, dar rămâne bazofilă, conține puține organite. Prolimfocitul nu se mai divide și se transformă în limfocit matur de dimensiuni mici cu nucleu rotund hiperchrom, fără nucleol și cu foarte puțină citoplasmă.

Monocitopoieza. Linia monocitopoietică în măduva hematogenă include următoarele etape: *celula stem hematopoietică totipotentă – celula stem polipotentă a mielopoiezei – celula stem unipotentă a monocitopoiezei – monoblastul – promonocitul – monocitul*. Monoblastul este un precursor comitat și din punct de vedere morfologic este asemănător mieloblastului. Prin diviziuni mitotice repetate monoblastii dau naștere promonocitelor, care în măduvă se găsesc în număr redus. Promonocitul are dimensiuni de 12-18 μm cu nucleu mare (volumul nucleului depășește pe cel al citoplasmei), cromatina este decondensată, cei 1-2 nucleoli se evidențiază clar. Citoplasma este bazofilă, conține mulți ribozomi, reticul endoplasmatic rugos, aparat Golgi bine dezvoltat și numeroase granule azurofile – lizozomi primari. Promonocitele se mai divid de două ori și se transformă în monocite cu nucleu în formă de bob, cu cromatină moderat condensată și fără nucleol. Citoplasma pal bazofilă este mai abundentă ca la precursori, deține numeroși lizozomi, formează prelungiri, astfel dimensiunile monocitelor ating 20-25 μm . Odată maturizate, monocitele părăsesc măduva, se află în circulație cca 8 ore, apoi migrează în țesutul conjunctiv al diferitor organe, devenind macrofage.

Trombocitopoieza. La adult trombocitele (plachetele sanguine) prezintă structuri postcelulare, care apar în măduva oaselor în urma fragmentării citoplasmei megacariocitelor mature. Megacariocitele se diferențiază din *celulele stem polipotente ale mielopoiezei* prin faza de *celulă stem unipotentă a trombocitopoiezei și megacarioblast*. Megacarioblastul este o celulă mare – diametrul atinge 15-30 μm , cu nucleu voluminos ovoid sau în formă de bob cu numeroși nucleoli. Odată cu diferențierea structurilor citoplasmatică nucleul devine poliploid (endomitoze până la 32 n). Citoplasma la microscop apare inițial omogenă și intens bazofilă, ca apoi pe parcursul maturației, la trecerea prin etape de *promegacariocit*, să devină granulară. *Megacariocitul* prezintă o celulă gigantă (35-150 μm) cu nucleu

neregulat și lobat având cromatina densă în care nu se disting nucleolii. Citoplasma conține numeroase mitocondrii, reticul endoplasmatic rugos bine dezvoltat și complex Golgi extins. Din cisternele aparatului Golgi se dezvoltă granule și vezicule cu enzime lizozomale. Citoplasma formează prelungiri, care se răspândește în lumenul capilarelor măduvei. Odată cu maturația, în citoplasma megacariocitelor apar numeroase invaginări ramificate ale plasmalemei – *membrane de demarcare*. Pe traiectul acestor membrane de la citoplasma megacariocitului se detașează grupuri (claste) de plachete, care și sunt preluate de fluxul sanguin (megacariocitele nu părăsesc măduva!).

Reglarea hematopoiezei implică un șir întreg de factori – nervoși, umorali (hormoni, factori de creștere elaborați de diferite celule, interleuchine) și metabolici.

6. ȚESUTURILE CONJUNCTIVE

Țesuturile conjunctive reprezintă un grup de țesuturi, care, de rând cu sângele și limfa, formează mediul intern al organismului. Ele constituie peste 50% din masa corpului.

Țesuturile conjunctive se deosebesc între ele atât în plan structural, cât și funcțional, dar au un șir de particularități comune:

- toate se dezvoltă în perioada embrionară dintr-o sursă comună – mezenchim;
- sunt constituite din celule și o bogată matrice intercelulară, care include fibre conjunctive și substanță fundamentală (amorfă).
- funcțiile țesuturilor conjunctive sunt determinate, în fond, de substanța intercelulară.
- Funcția generală a tuturor țesuturilor conjunctive este menținerea echilibrului mediului intern al organismului (funcție homeostatică), realizată prin activitate:
- trofică (asigură nutriția altor țesuturi);
- respiratorie (asigură schimbul de gaze între sânge și alte țesuturi);
- de reglare (reglarea activității altor țesuturi prin intermediul substanțelor biologice active);
- de protecție (specifică și nespecifică);
- de transport (asigură tranzitarea substanțelor nutritive, gazelor, substanțelor reglatoare, factorilor de protecție și celulelor);
- de suport, mecanică – a) formarea stromei diferitor organe – totalitatea elementelor de sprijin pentru alte țesuturi; b) formarea capsulelor, legate cu elementele stromale ale diferitor organe; c) formarea organelor, care îndeplinesc rolul elementelor de protecție și sprijin – tendoanele, ligamentele, cartilagiile, oasele.

Clasificarea țesuturilor conjunctive:

I. Țesuturile conjunctive propriu-zis (fibroase):

- 1) Țesutul conjunctiv fibros lax.
- 2) Țesutul conjunctiv fibros dens:
 - a) țesut conjunctiv dens ordonat,

b) țesut conjunctiv dens neordonat.

II. Țesuturile conjunctive cu proprietăți speciale:

1) Țesutul reticular.

2) Țesutul adipos.

3) Țesutul mucos.

4) Țesutul pigmentar.

III. Țesuturile conjunctive scheletice:

1) Țesuturile cartilajinoase:

a) țesut cartilajinos hialin,

b) țesut cartilajinos elastic,

c) țesut cartilajinos fibros.

2) Țesuturile osoase:

a) țesut osos reticulofibros,

b) țesut osos lamelar,

c) dentina,

d) cementul.

Țesuturile conjunctive propriu-zise

Compoziția chimică, structura și volumul matricei extracelulare determină proprietățile funcționale ale fiecărui tip de țesut conjunctiv. Matricea extracelulară constă din substanța fundamentală și fibre conjunctive de diferit tip.

Țesutul conjunctiv fibros lax

Țesutul conjunctiv fibros lax se caracterizează printr-un conținut relativ scăzut de fibre în matricea intercelulară, un volum relativ mare de substanță fundamentală și componență celulară numeroasă și variată. Acest țesut este cel mai răspândit în organismul omului și se întâlnește pretutindeni, în toate organele, formând stroma acestora, în special, septuri interlobulare și septuri între straturile și tunicile organelor, umple spațiile între elementele funcționale ale altor țesuturi, însoțește vasele și nervii, intră în componența pielii și tunicilor mucoase, formează tunicile submucoase, adventicea și capsula unor organe.

Celulele țesutului conjunctiv fibros lax

Celulele țesutului conjunctiv lax sunt numeroase și diverse atât din punct de vedere structural, cât și funcțional. Deosebim: 1) celule rezidente: *fibroblaste*, *fibrocite* și *miofibroblaste*, *macrofage*, *mastocite*, *adipocite*, *pericite*, *melanocite*, *plasmocite*;

2) celulele migrante (din sânge): *leucocite* (granulocite și agranulocite).

Fibroblaste și fibrocite. Fibroblastele sunt cele mai numeroase celule în țesuturile conjunctive, sunt responsabile de sinteza componentelor organice ale matricei intercelulare, au capacitate de proliferare, se pot deplasa în limitele țesutului. Au formă aplatizată, mai frecvent – alungită cu prelungiri citoplasmatic alare; conțin un nucleu mare eucromatic, oval, cu câțiva nucleoli. Pot avea mărime diferită. Fibroblastele intensiv sintetizează proteine, de aceea citoplasma sa este bogată în cisterne ale reticulului endoplasmatic rugos, mitocondrii, aparatul Golgi este bine dezvoltat. Citoplasma conține lizozomi și granule secretorii, glicogen, numeroase microfilamente și microtubuli.

Funcțiile: 1) Producerea tuturor componentelor substanței intercelulare (fibrelor și substanței fundamentale); 2) Menținerea structurii și homeostaziei chimice ale substanței intercelulare (datorită echilibrului între producerea și degradarea componentelor ei); 3) Reglarea activității altor celule ale țesutului conjunctiv cât și influența asupra altor țesuturi (prin elaborarea diferitor citokine).

Fibrocitele reprezintă forma matură, mai puțin activă a fibroblastelor, prezentă, preponderent, în țesutul conjunctiv dens. Sunt celule înguste fusiforme, care nu au capacitatea de a prolifera. Nucleul alungit și hiperchrom ocupă o mare parte din celulă. Citoplasma conține un aparat sintetic slab dezvoltat. Funcția fibrocitelor constă în menținerea structurii țesutului prin intermediul sintezei permanente (deși lente și slabe) a componentelor matricei extracelulare. În procesul cicatrizării plăgilor fibrocitele pot fi stimulate la activitate sintetică (obțin particularitățile fibroblastelor).

Miofibroblastele – celule contractile, care după structura și funcțiile lor ocupă poziție intermediară între fibroblastele tipice și celulele țesutului muscular neted – miocitele. Mai bine de jumătate din citoplasma lor e ocupată de elementele aparatului contractil.

Macrofagele – provin din monocite după migrarea acestora în țesutul conjunctiv din vasele sanguine. Macrofagele sunt fagocite prezente în toate țesuturile și organele. Ele pot să existe în una din aceste două stări reversibile:

1) Celule aflate în repaus, posedă o activitate funcțională scăzută. Sunt celule mărunte, aplatizate cu forma alungită sau apofizată, atașate de fibrele de colagen. Aceste celule se caracterizează printr-un nucleu mic întunecat și citoplasma cu organitele slab dezvoltate, nu conțin material înglobat. Sunt numite *histiocite*.

2) Celule active – cu activitate funcțională crescută. Posedă mobilitate înaltă și formă schimbătoare. Citoplasma conține multipli lizozomi și elementele citoscheletului bine dezvoltate, care sunt concentrate în regiunea pseudopodelor, un număr mare de fagolizozomi și corpi reziduali; alte organite sunt dezvoltate moderat. În focarul de inflamație în rezultatul contopirii a câtorva macrofage sau a mai multor mitoze succesive neînsoțite de citotomie se formează simplaste – așa numitele *celule gigante ale corpilor străini*.

Funcțiile macrofagelor:

- 1) recunoașterea, înglobarea și digestia celulelor lezate, infectate, tumorale și moarte, componentelor substanței intercelulare, materialelor exogene și microorganismelor;
- 2) participarea la inducția reacțiilor imune prin captarea și procesarea antigenelor cu prezentarea lor limfocitelor (joacă rol de celulă prezentatoare de antigene);
- 3) reglarea activității celulelor de alte tipuri (fibroblastelor, limfocitelor, mastocitelor, endoteliocitelor ș.a.) prin secreția de substanțe biologice active.

Sistemul de fagocite mononucleare. Macrofagele țesutului conjunctiv reprezintă o parte integrantă a sistemului de fagocite mononucleare. Celulele acestui sistem: a) posedă capacitatea pentru fagocitoză activă, b) conțin pe suprafața sa receptori pentru imunoglobuline și c) provin din promonocitele măduvei osoase și monocitele sângelui. Din sistemul de fagocite mononucleare fac parte: histiocitele (macrofagele țesuturilor conjunctive), macrofagele stelate ale sinusoidelor hepatice, macrofagele alveolare ale plămânilor, osteoclastele, macrofagele organelor hematopoietice, exsudatului inflamator (macrofagele peritoneale), celulele gigante ale corpilor străini, macrofagele țesutului nervos (microglia), macrofagele epidermale.

Mastocitele, sau bazofilele tisulare – prezintă o populație numeroasă și eterogenă de celule cu proveniență din măduva osoasă. Mastocitele au un rol deosebit în reglarea metabolismului și menținerea homeostaziei țesutului conjunctiv, influențează coagulitatea sângelui, permeabilitatea capilarelor sanguine, se implică în procesele inflamatorii și reacțiile alergice, în sinteza de glicozaminoglicani, influențează lipogeneza și lipoliza, influențează formarea de noi vase sanguine. Deosebit de numeroase aceste celule sunt în piele, în tunica mucoasă a organelor aparatului respirator și digestiv, în jurul vaselor sanguine. Sunt celule de talie și formă diferită, au

nucleu relativ mic, hipererom, rotund sau oval, fără nucleol. Citoplasma deseori formează prelungiri, conține puține organite de tip general și numeroase granule specifice, care se colorează bazofil ceea ce face această celulă asemănătoare granulocitului bazofil din sânge. Citolema deține numeroși receptori, unul din ei deosebit de important – pentru imunoglobulina E.

Mastocitele sintetizează și stochează în granule diferite substanțe biologice active, mediatori și enzime: heparina, histamina, triptaza, chimaza, elastaza, catepsina G, activatorul plasminogenului, proteaze neutre, hidrolaze acide, factorii chimiotactismului neutrofilelor și eozinofilelor. Una din componentele granulelor mastocitelor este glicozaminoglicanul sulfat – heparina (cu rol anticoagulant), depozitată și secretată în exclusivitate de mastocite. Histamina provoacă relaxarea celulelor musculare netede ale vaselor sanguine cu scăderea presiunii arteriale, provoacă hipersecreția mucusului, mărește permeabilitatea vaselor, contribuind la dezvoltarea edemului.

Plasmocitele se diferențiază din B-limfocite activate, sintetizează și secretă anticorpi (imunoglobuline), asigurând prin aceasta imunitatea humorală. Sunt celule ovale cu diametrul de 20 μm și citoplasmă bogată, care se colorează intens bazofil datorită abundenței de reticul endoplasmatic rugos. Nucleul rotund este situat excentric și conține blocuri de cromatină condensată. Alături de nucleu apare o zonă slab colorată – haloul, care marchează localizarea complexului golgi bine dezvoltat.

Pericitele sunt celule apofizate, de origine mezenchimală, cu dimensiuni de 15-20 μm . Aparțin peretelui capilarelor sanguine și a venulelor, sunt situate în dedublările membranei bazale, formând în jurul acestor vase o rețea discontinuă. La microscopul optic cu greu pot fi deosebite de endoteliocitele vaselor. În apropierea nucleului și în prelungiri sunt prezente proteine contractile – actina și miozina. Funcțiile pericitului – sintetizează componentele membranei bazale a capilarului; controlează proliferarea și modulează funcțiile celulelor endoteliale. În procesul de cicatrizare a plăgilor și restabilire a vaselor, pericitele se diferențiază în celule musculare netede, endoteliocite, adipocite, manifestă activitate fagocitară, au rol important în angiogeneză.

Melanocitele (celulele pigmentare) sunt celule cu origine din crestele neurale și care la om se înălnesc relativ rar în componența țesutului conjunctiv fibros lax. Au nucleu mic hipererom și citoplasmă cu prelungiri

lungi ramificate, în care se conțin granule de melanină – un pigment de culoare brună cu rol de protecție de razele ultraviolete.

Adipocitele (lipocitele, celulele grase) sunt celule care acumulează lipide. Deosebim două tipuri de adipocite: *albe* (uniloculare) și *brune* (multiloculare). Adipocitul alb (unilocular) este o celulă mare de formă sferică conținând o singură picătură de grăsime, situată în centru. Citoplasma cu toate organelle și nucleul aplatizat sunt deplasate la periferia celulei. Adipocitul brun (multilocular) este o celulă poliedrică, de dimensiuni mai mici decât cea uniloculară, are nucleul situat central, un număr mare de mitocondrii care conțin citocromi de culoare brună și numeroase picături de lipide de diferite dimensiuni. Participă la termogenează – eliberare de căldură.

Matricea intercelulară a țesutului conjunctiv fibros lax

Matricea țesutului conjunctiv este formată din fibre și substanță fundamentală (amorfă).

Substanța fundamentală – un material amorf cu proprietăți de gel. Substanța fundamentală conține substanțe organice simple – aminoacizi, monozaharide, acizi grași și compuse – glicozaminoglicani (GAG), proteoglicani, glicoproteine, la fel apă, săruri minerale, produși ai metabolismului etc.

Glicozaminoglicanii (GAG) sunt polizaharide, moleculele cărora formează un gel, prin care difundează metaboliții. Se disting următoarele varietăți de GAG: acidul hialuronic, condroitinsulfatul, dermatansulfatul, keratansulfatul, heparansulfatul și heparina. Cu excepția acidului hialuronic, GAG se leagă cu proteinele, formând proteoglicani.

Proteoglicanii – se constituie dintr-un lanț peptidic legat de GAG. Ei sunt cuplați cu moleculele de colagen și influențează procesul de formare a fibrelor colagene, asigură legătura între suprafața celulelor și componentele substanței intercelulare, joacă un rol important în transportul de electroliti și apă, de asemenea leagă, acumulează și elimină factorii de creștere.

Glicoproteinele structurale – reprezintă proteine nefibrilare, care contribuie la formarea membranelor bazale, a fibrelor în substanța intercelulară și mediază interacțiunile între celule și matricea extracelulară. Glicoproteinele structurale mai importante sunt *fibronectina* și *laminina*.

Fibrele țesutului conjunctiv fibros lax

Fibrele de colagen reprezintă componentul principal al majorității țesuturilor conjunctive. Colagenul este cea mai răspândită proteină a orga-

nismului, constituie peste 30% din cantitatea totală de proteine. Colagenul și-a primit denumirea datorită faptului că țesuturile ce-l conțin, au proprietatea, în rezultatul fierberii îndelungate, să elaboreze clei de proveniență animală (din greacă "kolla" – clei și "genes" – care dă naștere).

Moleculele colagenelor sunt constituite din trei lanțuri polipeptidice – alfa-lanțuri răsucite în spirală, în care predomină aminoacizii glicina, prolina, lizina, hidroxiprolina și hidroxilizina. În prezent se disting 27 tipuri de colagen, care se deosebesc între ele prin componența și raportul cantitativ al aminoacizilor în componența alfa-lanțurilor.

Colagenele de tip I, II, III, V și XI se numesc fibrilare sau interstițiale, datorită faptului că formează fibrele, care intră în componența țesuturilor conjunctive. Colagenul de tip IV se referă la colagenele amorfe (formează straturi), intră în componența membranelor bazale de rând cu cele de tip VI și VII. Colagenul are câteva proprietăți importante (preponderent structurale): rezistența la întindere (colagenii de tip I, V, XII), rezistența la compresie (tip II, IX, XI), păstrarea structurii organelor extensibile – pielea, mușchii, vasele (tip III), constituie componentul structural principal a membranelor bazale (tip IV).

Celulele care elaborează colagenul sunt: fibroblastele, osteoblastele, condroblastele, odontoblastele, cimentoblastele, celulele reticulare, miocitele netede. Biosinteza colagenului și formarea fibrelor decurge în două etape: *intracelulară* și *extracelulară*. Etapa intracelulară: în aparatul proteosintetic (RER, AG) se formează molecula de procologen, care constă din trei alfa-lanțuri răsucite în spirală (spirală triplă). Acesta este primul nivel de organizare a colagenului – *molecular*. Acest procologen este secretat în spațiul extracelular. Etapa extracelulară (fibrilogeneza) constituie al doilea nivel de organizare – *supramolecular*. În spațiul intercelular pe suprafața celulei moleculele de procologen se transformă în molecule de *tropocolagen*, care posedă însușirea de a se asocia spontan, formând fibrele. Mai întâi se formează *protofibrilele* cu diametru de 3-5 nm. 5-6 protofibrile alcătuiesc *microfibrilele* cu grosimea 10-20 nm. Apoi microfibrilele se asociază, formând *fibrilele* cu striatic transversală și grosimea 100 nm. Acesta este al treilea nivel de organizare – *fibrilar*. Fibrilele, vizibile doar la microscopul electronic, în secțiune longitudinală prezintă o periodicitate axială formată dintr-o alternanță de zone (benzi) electron-dense și electron-clare, ce se repetă în mod ordonat la o distanță de 67 nm. Fiecare moleculă de tropocolagen în lanț este deplasată față de molecula din lanțul vecin cu o pătrime

din lungimea sa, fapt care determină alternanța în fibrila de collagen a benzilor întunecate și translucide. Mai multe fibrile, consolidate împreună cu ajutorul moleculelor de GAG și proteoglicani, secretate de aceleași celule, formează **fibrele** de collagen cu grosimea 1-10 μm , vizibile în microscopul fonic – al 4-lea nivel de organizare. Pe secțiunile histologice fibrele de collagen apar organizate în mănunchiuri – *fascicule de fibre* de collagen.

Fibrele reticulare – o varietate a fibrelor de collagen. Au grosimea de 0,5-2,0 μm și sunt constituite din collagen tip III, legat de glicoproteine și proteoglicani. Ele formează o plasă tridimensională – reticul, de unde le vine denumirea. Funcția principală – de susținere. Se întâlnește în toate tipurile de țesut conjunctiv. Mai numeroase fibrele reticulare sunt în organele hematopoietice (măduva oaselor, splina, nodurile limfatice), unde împreună cu celulele reticulare alcătuiesc o carcasă (stroma) de susținere pentru elementele sanguine în dezvoltare. Sunt bogate în fibre reticulare vasele sanguine, glandele endocrine.

Celulele care posedă însușirea de a elabora fibrele reticulare: fibroblastele, celulele reticulare, lipocitele, miocitele.

Fibrele elastice sunt prezente în cartilagiul elastic, piele, plămâni, vase sanguine. Grosimea lor variază între 0,2 și 10 μm , ele se ramifică și se anastomozează între ele, formând rețele tridimensionale. Spre deosebire de fibrele colagene, cele elastice nu formează fascicule. Elastina reprezintă componenta proteică principală a fibrelor elastice, alcătuind peste 90% din masa lor. Spre deosebire de fibrele de collagen, cele elastice sunt extensibile. Fiecare fibră elastică conține: a) o componentă centrală translucidă (amorfă), formată din *elastină* și b) o componentă periferică (microfibrilară), compusă din fibrile cu grosimea 10-12 nm, formate din glicoproteina *fibrilină*. Fibrele elastice imature se numesc *elauninice* și *oxitalanice*. În fibrele elauninice componentele fibrilar și amorf se conțin în proporții egale, fibrele oxitalanice conțin doar microfibrile.

Celulele care sintetizează componentele fibrelor elastice sunt fibroblastele, miocitele, condroblastele și condrocitele. Funcțiile fibrelor elastice:

1. stabilirea și menținerea arhitectoniei țesutului;
2. asigurarea deformării (extensibilității) reversibile a țesutului.

Țesuturile conjunctive dense

Țesuturile conjunctive dense se caracterizează prin celularitate scăzută, abundență de substanță intercelulară în care predomină componentul fibrilar, majoritatea fibrelor sunt cele de collagen, care asigură țesutului

rezistivitate mecanică înaltă. În funcție de dispoziția fibrelor de colagen, țesutul conjunctiv dens poate fi *ordonat* sau *neordonat*.

Țesutul conjunctiv dens neordonat are matricea intercelulară dintr-un număr mare de fibre constituite în fascicule aranjate dens, dar fără nici o dispoziție ordonată (în direcții diferite). Printre fibre se află fibroblastele (fibrocitele), macrofagele, mastocitele. Acest țesut este caracteristic pentru derm, periost, pericondru, capsulele unor organe.

Țesutul conjunctiv dens ordonat. Fibrele sunt aranjate dens, regulat orientate (în aceeași direcție, de-a lungul liniilor de forță care acționează asupra țesutului), formând fascicule paralele. În spațiile înguste dintre fascicule sunt dispuse în șir fibrocitele. Din acest țesut sunt formate ligamentele, tendoanele. În cadrul unor organe fibrele țesutului dens ordonat sunt aranjate paralel, dar în direcții diferite (fascii, aponevroze), sau sunt paralele, dar formează o rețea (sclera, corneea, tunicile albuginee).

Tendoanele sunt structuri conjunctive cu care mușchii se inseră pe oase. Sunt formate din fascicule groase de fibre de colagen separate de corpurile fibrocitelor – tendonocite. Aceste fascicule au fost numite *fascicule de ordinul I*. Mai multe fascicule de ordinul I formează un *fascicul de ordinul II*, separat la rândul său de alte asemenea fascicule de un strat de țesut conjunctiv fibros lax cu vase sanguine mici – *endotenoniul*. Mai multe fascicule de ordinul II formează un *fascicul de ordinul III* acoperit de *peritenoniul*. Tendonul poate conține câteva fascicule de ordinul III. Suprafața tendonului este acoperită cu un strat de țesut conjunctiv fibros dens neordonat cu vase sanguine și nervi – *epitenoniul*.

Membranele fibroase (fasciile, aponevrozele, centrul tendinos al diafragmei, capsulele unor organe interne, dura mater, sclera) sunt în general formate din 2-3 foițe conjunctive suprapuse. În fiecare foiță, fibrele colagene sunt dispuse paralel între ele și sub un unghi față de cele din lama alăturată.

Ligamentul elastic este constituit din fibre elastice groase, printre care sunt situate fibre subțiri de colagen și fibrocite.

Țesuturile conjunctive cu proprietăți speciale

La aceste țesuturi se referă țesutul adipos, reticular, mucos și pigmentar.

Țesutul adipos se întâlnește în numeroase organe. Distingem țesut adipos *alb* și *brun*. Țesutul adipos alb este format din adipocite uniloculare și constituie aproape tot țesutul adipos al organismului. Participă la captarea

din sânge, sinteza, păstrarea și mobilizarea lipidelor neutre (trigliceridelor). Adipocitele sunt înconjurate de o rețea de fibre reticulare și colagene. Adipocitele grupate mai multe la un loc formează lobuli, despărțiți prin septuri de țesut conjunctiv lax bine vascularizate și inervate. În septuri se găsesc fibroblaste, mastocite. Țesutul adipos brun este format din adipocite multiloculare și la nou născut participă la termoreglare. La adult țesutul adipos brun îl întâlnim într-o cantitate neînsemnată în mediastin, de-a lungul aortei și sub piele între omoplați. Acest țesut deține numeroase capilare sanguine care formează o rețea deasă printre adipocite.

Funcțiile țesutului adipos:

- energetică (trofică);
- de suport, de protecție și plastică;
- de termoizolare (păstrare a căldurii);
- generarea căldurii;
- reglatoare (în procesele de hemopoieză);
- de depozitare (vit. A,D,E,K, estrogeni);
- endocrină – estrogeni și hormonul, reglator al consumului de alimente – leptina.

Țesutul reticular constituie stroma organelor hematopoietice și limfopoietice (măduva osoasă, splina, nodurile limfatice) și este, în principal, format din celule reticulare și fibrele reticulare, care împreună formează o rețea laxă. Acest țesut asigură o microambianță specifică pentru celulele sanguine în dezvoltare. Celulele reticulare sintetizează diferiți factori de creștere hemopoietici, produc componentele organice ale matricei intercelulare, au proprietăți fagocitare.

Țesutul mucos este un țesut conjunctiv în care domină substanța fundamentală bogată în acid hialuronic, din care cauză are o consistență gelatinoasă. Îl găsim în structura cordonului ombilical (substanța gelatinoasă Wharton). Țesutul mucos nu conține vase sanguine și limfatice, și nici nervi. Celulele țesutului mucos sunt similare fibroblastelor. Un țesut asemănător este și corpul vitros al globului ocular.

Țesutul pigmentar este de fapt țesut conjunctiv fibros lax cu un număr mare de pigmentocite. Este dezvoltat în irisul și coroida (tunica vasculară) a ochiului, în petele pigmentare, în pielea scrotului, areolei mamare, în regiunea anală. Celulele țesutului pigmentar se împart în melanocite și melanofore. Melanocitele singure sintetizează pigmentul melanina, iar melanoforele îl preiau de la melanocite și-l depozitează.

7. ȚESUTURILE CONJUNCTIVE SCHELETICE

Țesuturile scheletice includ țesuturile *cartilaginoase*, țesuturile *osoa-se*, *dentina* și *cementul*. Aceste țesuturi au un șir de proprietăți comune: – toate sunt de origine mezenchimală, funcția lor principală este cea de suport, au aspectul structural asemănător – sunt formate din celule și matrice intercelulară constituită din fibre și substanță fundamentală. Substanța intercelulară predomină cantitativ, posedă rezistivitate mecanică și determină funcția de suport a țesuturilor.

Țesuturile cartilaginoase

În organism țesuturile cartilaginoase formează cartilaje – formațiuni anatomice în cadrul diferitor organe. În funcție de componentele și proprietățile mecanice ale matricei intercelulare deosebim țesut cartilaginos *hialin*, țesut cartilaginos *elastic* și țesut cartilaginos *fibros*.

Toate țesuturile cartilaginoase sunt formate din celule și substanță intercelulară. Celulele: *condroblaste* – celule tinere cu activitate sintetică înaltă și *condrocite* – celule mature cu activitate redusă. Matricea intercelulară este constituită din fibre și substanță fundamentală bogată în apă și cu conținut redus de săruri minerale.

Histogeneza țesuturilor cartilaginoase. În mezenchimul embrionului, în locul viitorului cartilaj, celulele mezenchimale se rotungesc, proliferază intens și formează aglomerări dense – *insule condrogene*. În cadrul insulei celulele mezenchimale comitate se diferențiază în precondroblaste, apoi condroblaste. Condroblastele sunt celule voluminoase cu nucleu eucromatic și nucleoli, cu aparat proteosintetic bine dezvoltat. Ele sintetizează și secretă componentele matricei intercelulare, care treptat se depun în jurul celulei, ea rămânând încarcerată în propriul produs. Pe măsura acumulării de matrice celulele se îndepărtează tot mai mult unele de altele, fiecare în lacuna sa. Asemenea celule, activitatea sintetică a cărora treptat scade au fost numite condrocite. Condrocitele își păstrează capacitatea proliferativă, astfel, în urma diviziunilor mitotice dintr-o singură celulă se formează un grup de 4-8 și mai multe celule, care rămân alături, împreună și formează așa numitele *grupuri izogene* de condrocite – structuri caracteristice

doar țesuturilor cartilajinoase. Datorită creșterii numărului de celule dar și a cantității de matrice, crește volumul țesutului în întregime. Asemenea creștere se numește *interstițială* (din profunzime). Totodată, din mezenchim se diferențiază noi condroblaste, care depun substanță intercelulară pe suprafața celei preexistente – are loc creșterea cartilajului prin *apozitie* (suprapunere). Pe măsura acumulării de țesut, pe suprafața lui din mezenchimul înconjurător se formează învelișul cartilajului – *pericondrul*. Formarea și creșterea țesutului cartilajinos este reglată de un șir de factori umorali – factori de creștere, hormoni. Țesuturile cartilajinoase nu conțin vase sanguine, vase limfatice și nervi. Nutriția se produce prin difuziune din vasele pericondrului.

Țesutul cartilajinos hialin (gr. *hialos* – sticlos) este cel mai răspândit dintre cele cartilajinoase în organism. Se întâlnește în cartilajele costale, pe suprafețele articulare, în septul nazal, cartilajele laringelui, traheii, bronhiilor mari, formează scheletul fătului. Condrocitele – celulele mature ale țesutului sunt situate în lacune solitar sau formează grupuri în matricea intercelulară. Sunt celule mari, rotunde sau ovoide (în cadrul grupurilor au contur neregulat) cu nucleu eucrom situat excentric, în care poate fi observat nucleolul. Citoplasma conține numeroase cisterne ale REr, aparat Golgi bine dezvoltat, mitocondrii, incluziuni de lipide și glicogen. În cartilajul în creștere condroblastele sunt situate la periferie, în pericondru – sunt celule mai mici ca condrocitele, ovoide sau alungite, cu citoplasma bazofilă. Matricea intercelulară a cartilajului conține o carcasă din fibre de collagen tip II consolidată cu macromolecule de proteoglicani, care la rândul lor leagă o cantitate considerabilă de apă (65-85% din masa matricei). Asemenea structuri a matricei asigură țesutului duritate dar și un anumit grad de plasticitate. Fibrele de collagen în matrice sunt orientate de-a lungul liniilor de forță, care acționează asupra țesutului. În preparatele histologice fibrele de collagen nu pot fi observate, deoarece ele au același coeficient de difracție ca și substanța amorfă. În cadrul grupului izogen fiecare condrocit, dar și grupul în întregime, este înconjurat de un strat subțire de substanță intercelulară fără fibre de collagen, bogată în glicozaminoglicani sulfatați, care se colorează bazofil. Această substanță constituie *matricea teritorială* a cartilajului. Matricea intercelulară dintre grupurile izogene conține fibre de collagen, se colorează slab bazofil sau oxifil și constituie *matricea interteritorială*. Suprafața cartilajului este acoperită cu *pericondru* format din două straturi: *intern*, *condrogen* din țesut conjunctiv

lax cu celule progenitoare și *extern, fibros* din țesut conjunctiv fibros dens neordonat cu vase sanguine și nervi (cartilajul suprafețelor articulare nu are pericondru). Cu vârsta în matricea cartilajului apar focare de calcifiere (depuneri de săruri de calciu), condrocitele mor, cartilajul devine fragil și se distruge ușor. Cartilajul hialin regenerează prost, doar defectele mici pot fi suplinite din contul stratului condrogen, defectele mari sunt înlocuite cu cicatrice din țesut fibros.

Țesutul cartilagos elastic se întâlnește în cartilajul pavilionului urechii, ductul auditiv extern, trompa Eustache, epiglotă, cartilajele cuneiform și corniculat ale laringelui și în bronhiile medii. Din punct de vedere structural el este asemănător celui hialin, doar că în matricea interteritorială se conțin puține fibre de colagen tip II și multe fibre elastice constituite în fascicule. Condrocitele sunt mai numeroase, formează grupuri izogene alungite. Datorită conținutului înalt de fibre elastice, acest țesut pe lângă duritate posedă și un înalt grad de elasticitate. Suprafața este acoperită cu pericondru. Spre deosebire de cartilajul hialin, cartilajul elastic nu se calcifică.

Țesutul cartilagos fibros conține puține celule și este bogat în substanță intercelulară, în care predomină fibrele de colagen – atât de tip II cât și de tip I (caracteristic țesutului conjunctiv dens). Nu se întâlnește solitar, ci doar în asociere cu cartilajul hialin și alte țesuturi fibroase, în locurile unde funcția de suport și tracțiune este majoră, ca, de exemplu în discurile intervertebrale și articulare, simfiza pubiană, locurile de inserție a unor ligamente și tendoane către cartilajul hialin.

Acesta este un țesut de tranziție de la țesutul conjunctiv fibros dens ordonat la cartilajul hialin, astfel el îmbină particularitățile structurale ale ambelor. Este format din fascicule groase de fibre de colagen cu puțină substanță amorfă, printre care sunt situate lanțuri scurte de condrocite ovale cu nucleii rotunzi. Printre fibrele de colagen, de rând cu condrocitele, se întâlnesc și celule cu nucleii alungiți – fibroblaste. Cartilajul fibros nu are pericondru, nu conține vase sanguine, substanțele nutritive pătrund prin difuziune din vasele țesutului adiacent.

Țesuturile osoase

Țesuturile osoase sunt o varietate a țesuturilor conjunctive scheletice, constituie masa de bază a oaselor scheletului. Spre deosebire de alte țesuturi conjunctive, țesutul osos are matricea intercelulară puternic mineralizată, ceea ce îi conferă proprietăți mecanice deosebite. Aceste țesuturi

realizează următoarele funcții: de suport – de oase se fixează mușchii și alte țesuturi; de protecție – formează oasele craniului, cutiei toracice, bazinului, canalul vertebral – cavități cu organe interne; oasele găzduiesc măduva hematogenă. Țesuturile osoase constituie principalul rezervor de substanțe minerale al organismului.

Țesutul osos este format din 3 tipuri de celule – *osteoblaste*, *osteocite*, *osteoclaste* și matrice intercelulară – fibre de colagen și substanță amorfă. Substanța intercelulară este impregnată cu săruri de calciu și fosfor – complex numit hidroxiapatită – $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, dar și alte săruri în cantități mai mici. Substanțelor minerale și apei în masa totală a țesutului le revine cca 67%, iar substanțelor organice – cca 33%.

Osul ca organ este acoperit la suprafață de periost, format din două straturi – extern din țesut conjunctiv fibros dens neordonat și unul intern format din celule progenitoare și celule osoase tinere – osteoblaste. Periostul conține vase sanguine și nervi, are rol trofic și regenerativ. În perioada de creștere a organismului stratul intern asigură creșterea osului în grosime, la adult asigură refacerea osului în caz de fracturi. Nu au periost locurile de inserție a tendoanelor, ligamentelor, capsulelor articulare și suprafețele articulare. Ultimele sunt acoperite cu cartilaj hialin. Canalele și cavitățile oaselor sunt tapetate cu endost, cu structură asemănătoare stratului intern al periostului cu celule progenitoare, osteoblaste și osteoclaste. Și endostul participă la regenerarea reparativă, la fel are și un rol important în hemopoieză.

Celulele țesutului osos. În țesutul osos se conțin două varietăți de celule: celule producătoare (osteoblaste, osteocite) și celule distrugătoare de țesut osos (osteoclastele). Celulele osteogeneratoare constituie un singur diferon cu celule la diferite etape de dezvoltare și în faze funcționale diferite.

Osteoblastul reprezintă celula tânără, activă a țesutului, care se diferențiază din celulele osteoprogenitoare. Celula osteoprogenitoare este celula mezenchimală comitată, dar nediferențiată, cu proprietăți de autoîntreținere și capacitate de a se transforma fie în osteoblast, fie în condroblast (în raport cu nivelul de oxigen din țesut). Se găsește în stratul intern al periostului și în endost în stare latentă. La microscop nu poate fi identificată dintre celulele țesutului conjunctiv.

Osteoblastele sunt localizate pe suprafețele osoase externe sau interne (în periost și endost), unde, în stare de repaus, realizează un aranjament

epiteloid. În condițiile unei activități intense de sinteză și depunere a matricei, osteoblastul are formă cuboidă, ovalară sau prismatică, cu citoplasmă bazofilă abundentă, nucleu eucromatic și nucleol evident. (În stare de repaus, inactivă osteoblastul are aspect scuamos cu nucleu hiperchrom și număr redus de organite). Celula are prelungiri citoplasmice, prin care se leagă de osteoblastele vecine prin joncțiuni de tip nexus (gap). Fiind o celulă activă, conține în citoplasmă organite celulare antrenate în sinteza proteică (Rer abundent, complex Golgi dezvoltat, ribozomi atașați și liberi), numeroase mitocondrii și vezicule secretorii, care conțin precursori de matrice, lizozomi, incluziuni de glicogen și lipide, un bogat echipament enzimatic: ATP-aza, hidrolaze acide, enzime oxidoreductoare și fosfataza alcalină cu rol în procesul de mineralizare a substanței intercelulare.

Funcțiile osteoblastului sunt:

- sinteza componentelor organice ale matricei – collagen tip I, tip V, cantități mici de proteine noncolagenice – osteonectina, sialoproteine, osteocalcina, osteopontina, fosfoproteine, care sunt esențiale în procesul de mineralizare, proteoglicani, glicoproteine.
- secreția de citochine, factori de creștere, enzime – fosfatază alcalină, collagenază.

Datorită fosfatazei alcaline osteoblastele acumulează ionii fosfați, care se leagă cu calciul și formează hidroxiapatite. Fosfații și enzimele sunt stocate în vezicule matriceale din citoplasma celulelor și apoi exocitate în mediul extracelular, unde vor servi ca centre de cristalizare a sărurilor din lichidul tisular. Una din glicoproteinele matricei – osteonectina leagă ionii de calciu și fosfor de fibrele de collagen. În matricea nou formată se vor depune săruri minerale, reprezentate mai ales de fosfați și carbonați de calciu sub formă de cristale de hidroxiapatită și cantități reduse de magneziu, fier, citrați. Din momentul când osteoblastul este înconjurat de matrice organică, în care au început să apară nuclee de mineralizare, osteoblastul își reduce organitele implicate în sinteză și devine osteocit.

Osteocitul este celula matură, cu activitate sintetică scăzută, funcția lui este de menținere a structurii și metabolismului în țesut. Osteocitele localizate în lacune din matricea mineralizată numite *osteoplaste*. Fiecare osteoplast conține numai o singură celulă, osteocitele sunt celule diferențiate ce nu se mai divid. De la osteoplast pornesc radiar numeroase *canalicule*, care comunică cu canaliculele osteoplastelor învecinate. Adaptat perfect la forma lacunelor, osteocitul este o celulă ovalară cu prelungiri citoplas-

matice. Între plasmalema osteocitului și peretele osteoplastului se află un spațiu redus cu lichid tisular. Acest spațiu se găsește și în jurul prelungirilor osteocitului, separându-le de pereții canaliculelor. Ionii și metaboliții circulă în acest spațiu, care la rândul lui comunică cu spațiile perivasculare, astfel fiind asigurată vitalitatea osteocitelor. Celulele cu prelungirile lor formează joncțiuni comunicante (nexusuri). Spre deosebire de osteoblaste, osteocitele au corpul mic, cromatina nucleului este condensată, reticulul endoplasmatic rugos, numărul de ribozomi și aparatul Golgi sunt reduse, citoplasma conține incluziuni de glicogen și lipide. Deoarece funcția de bază a osteocitului este menținerea metabolismului și structurii matricei osoase, moartea celulelor conduce la resorbția matricei. Pe lângă aceasta, osteocitele sub influența parathormonului manifestă și activitate osteolitice, dar mai redusă, decât a osteoclastelor.

Osteoclastele constituie un tip deosebit de celule ale țesutului osos prin originea, structura și funcțiile lor. Ele sunt macrofagele țesutului osos, provin din monocitele sângelui. Funcția lor este de a distruge matricea osoasă, asigurând astfel remodelarea permanentă a țesutului atât în perioada de formare, cât și pentru adaptarea lui la condițiile de funcționare. Sunt mai puține la număr, decât celulele osteogeneratoare, dar cu capacitate osteolitică foarte înaltă. Un osteoclast poate distruge masa de țesut, formată de 10 osteoblaste. Forma și structura celulei variază în raport cu starea de activitate. Osteoclastul este, de fapt, un simplast format prin contopirea a mai multor monocite, are dimensiuni până la 100 μm, este multinucleat (30-50 de nuclee). În stare activă este situat pe suprafața osoasă, într-o excavație numită *lacună de resorbție* (Howship), formată sub acțiunea factorilor eliberați de osteoclast. Citoplasma este abundentă, cu aspect acidofil în starea lui activă. Celula prezintă o polaritate tranzitorie: nucleii se află la polul opus frontului osos, din partea matricei osoase plasmalema formează numeroase invaginări, care sporesc substanțial suprafața celulei orientată în lacună. Această margine gofrată dispăre în starea de repaus a celulei. Astfel, la osteoclastul activ deosebim 4 zone:

- *zona bazală* reprezintă sediul organitelor celulare și al nucleilor; aici se conțin mitocondrii, Rer, aparat Golgi extins, un număr redus de lizozomi.
- *marginea gofrată* – reprezintă aria celulară implicată direct în resorbția osului. Prin această zonă celula elimină protoni, acid carbonic, enzime lizozomale. Mediul acid din lacună asigură solubilizarea

- *sărurilor din matrice*, enzimele scindează componentele ei organice.
- *zona clară* – o porțiune îngustă a citoplasmei de jur împrejurul marginii gofrate, lipsită de organite celulare cu numeroase filamente de actină. Asigură, ca o ventuză, aderența osteoclastului la suprafața masei osoase și ermetizarea lacunei.
- *zona veziculară* – situată deasupra zonei gofrate, prezintă numeroase vezicule de endo- și exocitoză și un număr mare de lizozomi.

Deoarece resorbția matricei osoase este însoțită de eliberarea sărurilor în sânge, osteoclastele joacă un rol important la asigurarea homeostaziei calciului și fosforului în organism.

Matricea extracelulară a țesutului osos include două componente – anorganică și organică, care constituie corespunzător 67% și 33% din masa uscată a matricei. Proprietățile țesutului osos sunt determinate de conținutul și componentele organice, precum și de nivelul de mineralizare al acestora.

Componenta anorganică (minerală) este formată din săruri minerale și apă. Sărurile minerale sunt reprezentate în special de fosfatul tricalcic, care se găsește în cantitatea cea mai mare (85%). Acesta se află sub formă de cristale de hidroxiapatită, dispuse de-a lungul fibrelor de colagen de care se ancorează. Asocierea hidroxiapatitei cu fibrele de colagen conferă densitate și rezistență mecanică țesutului osos. În cantități mai mici se găsesc: carbonatul de calciu (10%), clorura de calciu, fluorura de calciu etc. Apa se conține în cantitate variabilă, în funcție de vârsta osului.

Mineralele matricei osoase sub influența sistemului nervos și cel endocrin pot fi parțial mobilizate și utilizate în necesitățile metabolice ale organismului. Eliberarea componentelor minerale este un proces fiziologic în cadrul remodelării țesutului osos.

Componenta organică este reprezentată de proteine fibrilare (în special colagen tip I în proporție de 90% și de colagen tip V în cantități mici) și substanța fundamentală amorfă. Fibrele de colagen asigură armatura de rezistență a țesutului osos, sunt orientate în raport cu forțele mecanice, care acționează asupra osului. Fibrele sunt complet mascate de substanța fundamentală cu care au același indice de refracție, la microscop nu pot fi deosebite. Substanța fundamentală ocupă spațiul dintre fibre și conține glicozaminoglicani, proteoglicani (responsabili de legarea apei), glicoproteine, dar și substanțe simple – proteine, glucide, lipide. Se conțin și un șir de molecule glicoproteice caracteristice doar țesutului osos – osteocalcina, osteonectina, osteopontina, trombospondina, sialoproteina osoasă.

În raport cu aranjamentul elementelor structurale – în special al fibrelor în matrice, deosebim două tipuri de țesut osos – țesut osos *reticulo-fibros* (primar, imatur) și țesut osos *lamelar* (secundar, matur).

Țesutul osos reticulo-fibros (imatur, primar) apare primul în cursul dezvoltării embrionare. La adult se întâlnește doar în câteva locuri: suturile oaselor craniene, locul de inserție a ligamentelor și tendoanelor către os, dar și în zonele de regenerare reparativă (în caz de fracturi a oaselor). Se caracterizează printr-un număr sporit de celule și matrice intercelulară redusă și mai slab mineralizată, decât în țesutul matur. Fibrele de colagen din substanța intercelulară au orientare haotică, formează o rețea – reticulum, de unde și numirea de reticulo-fibros. Majoritatea țesutului osos reticulo-fibros pe parcursul dezvoltării organismului se remodelează în țesut osos lamelar.

Țesut osos lamelar (matur, secundar) formează oasele scheletului organismului adult.

Este constituit din unități structurale numite *lamele osoase* – straturi concentrice sau paralele de țesut cu grosimea de 3-7 μm în cadrul cărora fibrele de colagen sunt situate paralel. Fibrele paralele ale unei lamele sunt orientate sub un unghi aproape drept față de fibrele paralele ale lamelilor învecinate. Asemenea arhitectură a carcasei fibrilare asigură o rezistivitate mecanică foarte înaltă în raport cu masa relativ mică a țesutului. Între lamele, dar și în cadrul lor, se găsesc osteoplastele cu canaliculele lor fine, care găzduiesc osteocitele.

În oasele scheletului țesutul osos lamelar se întâlnește sub două forme: țesut osos lamelar compact și țesut osos lamelar spongios.

Țesutul osos lamelar compact (țesutul osos haversian, os compact, substanță osoasă compactă) este cea mai răspândită varietate de țesut osos. Se întâlnește în diafiza oaselor lungi, corticala oaselor scurte și plate. Țesutul osos lamelar compact se mai numește și țesut osos haversian deoarece este alcătuit dintr-o asociere de mai multe sisteme tubulare, numite *osteone* sau sisteme Havers – unitățile morfofuncționale ale țesutului osos lamelar compact. Osteonul este o structură osoasă cilindrică, alcătuit din: 4-20 lamele osoase – *lamelele osteonului*, dispuse concentric în jurul unui canal (Havers) care deține vase sanguine, nervi și puțin țesut conjunctiv. Osteonele sunt orientate paralel și de-a lungul liniilor de forță, care acționează asupra osului. În secțiuni longitudinale se observă, că între canalele Havers apar din loc în loc canale mai largi, orientate transversal sau

oblic, numite canale Volkmann. Canalele Volkmann asigură legătura între canalele Havers precum și cu periostul și canalul medular, sunt tapetate cu endost și conțin vase sanguine și nervi, dar nu sunt înconjurate de lamele. În diafizele oaselor lungi, între osteoane, se întâlnesc lamele scurte, numite *lamele interstițiale*, care prezintă rămășițe din osteoanele distruse în procesul de remodelare a țesutului. La periferia diafizei, sub periost se află lamele lungi paralele, dispuse pe perimetru – *lamelele circumferențiale externe*. Asemenea lamele se găsesc și în interior, către canalul medular – *lamelele circumferențiale interne*.

Țesutul osos lamelar spongios (os spongios, substanță osoasă spongioasă) este format din cordoane, trabeculi de diferită grosime cu aspect de arcade anastomozate între ele, delimitând spații areolare largi. Trabeculii sunt acoperiți jur împrejur cu endost. Fiecare trabecul este format din lamele ce conțin osteoplaste conectate între ele prin canaliculi. În osteoplaste, ca și în osul compact, se găsesc osteocite cu prelungirile citoplasmice în canaliculi. Spațiile areolare conțin măduvă hematogenă, bogată în vase sanguine. În trabeculii subțiri nu se conțin canale cu vase, astfel încât nutriția osteocitelor are loc prin intermediul sistemului canicular din capilarele măduvei. Trabeculii mai groși conțin canale cu vase sanguine în jurul cărora lamelele formează o structură asemănătoare cu osteonul. Țesutul osos spongios se găsește în epifizele oaselor lungi, diploca oaselor plate, zona centrală a oaselor scurte, corpurile vertebrelor.

Oasele late, scurte, ca și epifizele oaselor lungi (cu excepția suprafeței articulare) sunt acoperite cu periost, urmat de o placă din substanță osoasă compactă și un miez din substanță spongioasă. Areolele spongioasei delimitate de endost sunt ocupate de măduvă osoasă hematogenă.

Histogeneza țesutului osos (osteogeneza)

Formarea țesutului osos începe în luna a doua de dezvoltare embrionară și are loc pe două căi: 1) nemijlocit din mezenchim – *osteogeneza directă* și 2) în locul modelului cartilaginios a viitorului os, format prealabil din mezenchim – *osteogeneza indirectă*. În ambele cazuri inițial se formează țesut osos reticulo-fibros, care pe parcursul dezvoltării se va transforma (remodela) în țesut osos lamelar.

Osteogeneza directă (se mai numește osteogeneză intramembranoasă sau desmală) este caracteristică pentru formarea oaselor plate ale craniului, claviculelor, maxilei și a falangelor distale ale degetelor. Deosebim trei etape ale osteogenezei directe: 1) formarea insulei osteogene, 2) formarea

matricei organice a țesutului osos – osteoidului, 3) calcifierea osteoidului.

În mezenchim, în locurile genetic predestinate formării osului, celulele proliferază, se aglomerează, formând așa numita *insulă osteogenă*, în cadrul căreia celulele se diferențiază în osteoblaste. Osteoblastele secretă și depun în jurul său matrice intercelulară – fibre de colagen consolidate cu substanță amorfă. Această matrice organică nemineralizată constituie *osteoidul*. Pe măsura acumulării de osteoid celulele sunt treptat îndepărtate unele de altele, ele însă rămân legate prin prelungirile citoplasmice. Sub influența enzimelor și veziculelor matriceale, eliminate de osteoblaste, de-a lungul fibrelor de colagen se depun cristale de hidroxiapatite – are loc *calcifierea* (mineralizarea) osteoidului. Înglobându-se în propria substanță intercelulară osteoblastele devin osteocite. Din mezenchimul înconjurător se diferențiază noi și noi osteoblaste, care formează matrice organică și o depun pe suprafața celei deja existente – are loc creșterea osului prin *apozitie* (suprapunere). Activitatea sintetică a osteocitelor este scăzută, dar ea continuă, astfel creșterea masei de țesut se produce și din profunzime – creștere *interstițială*. Insulele de țesut se alungesc, formând trabeculi (cordoane), care fuzionează și formează o rețea de trabeculi, în ochiurile căreia din mezenchim ce formează țesut fibros bogat în vase sanguine. Din mezenchimul înconjurător pe suprafața masei osoase se formează periostul. Astfel apar oasele primare din țesut osos reticulo-fibros. Pe parcursul dezvoltării, țesutul reticulo-fibros, cu participarea osteoclastelor, se va remodela în țesut osos lamelar. Cavitățile din osul format vor fi populate de măduva hematogenă.

Osteogeneza indirectă este caracteristică pentru formarea majorității oaselor scheletului. Formarea țesutului osos prin mecanism indirect are loc după aceeași legitate, ca și osteogeneza directă, doar că se produce în locul (nu din!) și prin distrugerea modelului cartilajinos a viitorului os. În osteogeneza indirectă deosebim următoarele etape: 1) formarea modelului cartilajinos, 2) formarea manșonului osos pericondral, 3) osificarea pericondrală a diafizei, 4) osificarea endocondrală a epifizei și formarea plăcilor de creștere metaepifizare.

Din mezenchim în locul genetic predestinat pentru viitorul os se formează modelul lui din țesut cartilajinos hialin acoperit cu pericondru. Celule progenitoare din stratul intern al pericondrului se diferențiază în osteoblaste, produc matrice osoasă și o depun pe suprafața cartilajului. Procesul începe la mijlocul diafizei și se răspândește treptat spre epifize, formând un

manșon cu aspect de cilindru pe suprafața cartilajului diafizei. Formarea țesutului osos pe suprafața cartilajului se numește *osificare pericondrală*. Pe suprafața osului din mezenchim se formează periostul. Manșonul de țesut osos dereglează nutriția cartilajului și în el se produc modificări degenerative: condrocitele cresc în dimensiuni (hipertrofie), se balonează, apoi mor, în matricea cartilajului se depun săruri de calciu. Cartilajul calcifiat este supus resorbției cu participarea osteoclastelor (aici sunt numite condroclaste). Procesul începe la mijlocul diafizei și se răspândește spre epifize. Din periost în profunzimea modelului cartilajinos pătrund vase sanguine împreună cu celule osteoprogenitoare, care se vor diferenția în osteoblaste. Osteoblastele formează matrice osoasă în profunzimea cartilajului degenerat, substituindu-l treptat. Acest mecanism se numește *osificare endocondrală*.

După naștere, pe cale endocondrală are loc și osificarea epifizelor. Vasele sanguine împreună cu celulele osteoprogenitoare penetrează cartilajul epifizelor cu formarea centrilor secundari de osificare. Treptat tot cartilajul epifizelor va fi înlocuit cu țesut osos reticulo-fibros cu structură spongioasă și doar pe suprafețele articulare se va păstra cartilaj hialin, pericondru de pe suprafața lui reducându-se. Între epifize și diafiză până la vârsta de 20-25 ani vor persista două discuri cartilajinoase – discurile metaepifizare, care constituie zonele de creștere în lungime a oaselor. În discurile metaepifizare au loc concomitent două procese: a) creșterea cartilajului din partea epifizei, b) degradarea, resorbția și substituirea lui cu țesut osos reticulo-fibros din partea diafizei. La microscop în discurile metaepifizare deosebim următoarele zone:

- 1) zona cartilajului de rezervă – o fâșie îngustă de cartilaj nemodificat din partea epifizei;
- 2) zona de proliferare – mai lată, formată din condrocite aplatizate aranjate în coloane de-a lungul axei osului (grupuri izogene axiale); condrocitele se înmulțesc intens și formează matrice cartilajinoasă;
- 3) zona condrocitelor hipertrofiate (veziculoase) formată din condrocite voluminoase în stare de degradare;
- 4) zona de resorbție – include cartilajul calcifiat, care cu aportul osteoclastelor este permanent distrus și substituit cu țesut osos din partea diafizei.

Către 20-25 ani creșterea cartilajului încetează, el este înlocuit cu țesut osos, astfel creșterea osului în lungime încetează. Creșterea oaselor în gro-

sime este asigurată de osteoblastele stratului intern al periostului, care formează țesut osos prin apozitie. Odată cu formarea începe și transformarea (remodelarea) țesutului osos reticulo-fibros, imatur în țesut osos lamelar, matur.

Dezvoltarea, creșterea țesutului osos și a oaselor este influențată de un șir întreg de factori – diferiți hormoni (în special hormonul de creștere elaborat de hipofiză), vitaminele D și C, citokine (molecule reglatoare elaborate de diferite celule), nutriția organismului.

Pe parcursul întregii vieți în conformitate cu solicitările mecanice are loc remodelarea țesutului oaselor cu distrugerea unor structuri – osteoane, trabeculi cu formarea în locul lor a altora, cu o altă orientare a lamelelor, osteoanelor sau trabeculilor.

Odată cu înaintarea în vârstă survin modificări ale structurii țesutului osos – scade rata componentei lui organice și oasele devin fragile, ușor se fracturează, în țesutul osos încep să prevaleze procesele de resorbție asupra celor de formare – se instalează starea numită osteoporoză.

Regenerarea țesutului osos. Deosebim *regenerarea fiziologică* – procesul de reînnoire permanentă a structurilor supuse uzurii cu formare de țesut în baza activității celulelor existente, sau a celor formate prin diferențierea de noi osteoblaste din precursorile aflate în periost și endost. În cazul fracturilor de os are loc *regenerare reparativă*. Însăși trauma este însoțită de eliberarea unui șir de substanțe care stimulează diferențierea celulelor precursore și activarea osteoblastelor din periost, endost și canalele osteoanelor. Formarea de țesut osos cu consolidarea capetelor osului fracturat decurge în unele cazuri prin mecanism de osteogeneză directă, când între capetele osoase se formează un calus de țesut conjunctiv tânăr (țesut de grănuț), în care se dezvoltă țesut osos reticulofibros. În alte cazuri (asigurare insuficientă cu oxigen) în țesutul conjunctiv inițial se formează cartilaj hialin, care în continuare este substituit cu țesut osos (regenerare prin osteogeneză indirectă).

8. ȚESUTURILE MUSCULARE

Țesuturile musculare prezintă un grup de țesuturi diferite după structura și originea lor embrionară, adaptate funcției de contracție, care are la baza ei transformarea energiei chimice în energie mecanică. Mecanismele de contracție-relaxare se realizează prin interacțiunea a două proteine fibrilare majore – miozina și actina din citoplasma celulelor sau simplastelor acestor țesuturi. Țesuturile musculare constituie componentul de bază a mușchilor organismului, care asigură mișcarea corpului și părților lui în spațiu, cât și mișcarea organelor interne (inima, stomacul, intestinalele, limba ș.a.). De asemenea, țesuturile musculare dețin rezerve de substanțe nutritive (glicogen, lipide), contribuie la menținerea temperaturii corpului prin termogeneză.

Principalele particularități morfologice ale țesuturilor musculare sunt: forma alungită a unităților structurale (fibre, celule), prezența miofibrilelor și miofilamentelor – structuri, care asigură contractilitatea, numeroase mitocondrii dispuse de-a lungul structurilor contractile, prezența incluziunilor de lipide, glicogen și mioglobină. Glicogenul și lipidele constituie rezerve de energie, mioglobina leagă oxigenul și creează rezerve pentru momentul contracției.

Clasificarea țesuturilor musculare

A. Clasificarea morfologică, în baza particularităților structurale și funcționale:

1. Țesuturi musculare striate: a) scheletic (formează mușchii scheletici); b) cardiac (formează mușchiul inimii); c) visceral (formează mușchii cavității bucale, limbii, faringelui, laringelui, parțial a esofagului, sfîncterele externe anal și uretral). Fibrele și celulele musculare în microscopia optică manifestă striație transversală datorită aranjamentului spațial strict și stabil al filamentelor contractile.
2. Țesut muscular neted, format din celule fără striație, datorită faptului că filamentele contractile nu formează structuri stabile. Țesutul neted formează mușchii organelor interne (stomac, intes-

tine, uter, uretere, vezica urinară, vase sanguine, mușchii interni a ochiului, mușchii pielii).

B. Clasificarea histogenetică, conform provenienței embrionare:

1. De tip *somitic* – se dezvoltă din mezoderm (miotomii somitelor), formează mușchii scheletici, este striat.
2. De tip *celomic* – se dezvoltă din foița viscerală a splanhnotomului, formează mușchiul inimii, este striat.
3. De tip *mezenchimal* – se dezvoltă din mezenchim, formează mușchii organelor interne, este neted.
4. De tip *epidermal* – se dezvoltă din ectoderm, este reprezentat de celulele epiteliale contractile – celulele mioepiteliale din glandele de origine ectodermală (salivare, lacrimale, mamare, sudoripare, sebacee), este neted.
5. De tip *neural* – se dezvoltă din tubul neural, formează mușchii interni ai ochiului, este neted.

În descrierea elementelor țesuturilor musculare se utilizează câțiva termeni deosebiți, așa ca: citoplasma – este numită sarcoplasmă (gr. *sarcos* - carne), plasmalema – sarcolemă, reticulul endoplasmatic – reticul sarcoplasmatic. Numirile compuse includ prefixul *mio-*: miocit, miofilament, miofibrilă.

În țesuturile musculare striate miofilamentele de miozină sunt permanent polimerizate, împreună cu miofilamentele de actină formează miofibrile constituite din sarcomere aranjate la același nivel, ceea ce creează la microscopia optică o striăție transversală a întregii fibre musculare și a cardiomiocitului.

În celulele musculare netede în faza de repaus miozina este depolimerizată, deci miofibrilele nu se formează. Doar la excitare, în prezența ionilor de Ca, miozina se polimerizează, formând miofilamente, interacționează cu actina, apoi se depolimerizează. La microscop celulele nu manifestă striăție, citoplasma lor apare omogenă, „netedă”.

Țesutul muscular striat scheletic

Formează în organism mușchii scheletici. Mușchiul scheletic, ca organ, este format din *fibre musculare* – unitatea structural-funcțională a acestui țesut. Fiecare fibră musculară este acoperită de *endomiziu* – membrana bazală a fibrei și o rețea de fibre reticulare, care leagă fibrele musculare învecinate. Mai multe fibre formează un fascicul de fibre, delimitat de alte fascicule de un sept de țesut conjunctiv lax – *perimiziu*. Mușchiul în între-

gime este acoperit cu *epimiziu* din țesut conjunctiv dens neordonat. Vasele sanguine și nervii penetrează septurile conjunctive și formează respectiv rețele dense de capilare în jurul fiecărei fibre și terminații nervoase motorii pe sarcolema lor. Toată carcasa conjunctivă a mușchiului continuă în tendoane, prin care se transmite forța de contracție a tuturor fibrelor.

Structura fibrei musculare. Fibra musculară este o structură postcelulară – un simplast de formă cilindrică cu grosimea de 10-100 μm și lungimea de la câțiva milimetri până la 30 cm. Sarcoplasma este ușor oxifilă, conține numeroase *miofibrile* – organite speciale, care ocupă partea centrală a simplastului. Numeroase nucleee ovale sau alungite sunt dispuse la periferie, sub sarcolemă. La microscopul optic este dificil de a deosebi nucleeele *miosatelitocitelor* – celulelor cambiale, situate pe suprafața sarcolemei, de nucleeele simplastului. În sarcoplasma fibrei se conțin organite de tip general – mitocondrii, reticul sarcoplasmatic neted, reticulul rugos slab dezvoltat, se conțin lizozomi, peroxizomi și incluziuni de glicogen, de lipide, de mioglobină și lipofuscină.

La microscopul optic fibrele musculare colorate cu hematoxină-cozină și secționate longitudinal apar striate transversal – alternare de benzi clare și întunecate. Banda întunecată se numește *banda A* (anizotropă – birefrigentă în lumină polarizată), banda clară se numește *banda I* (izotropă – nu modifică lumina polarizată). În microscopul electronic în mijlocul fiecărei benzi I poate fi observată o linie întunecată – *linia Z* sau telofragma. Citoplasma fibrei musculare (sarcoplasma) conține un număr mare de structuri cilindrice filamentoase – miofibrile, organite de tip special. Miofibrilele au diametrul de 1-2 μm , sunt aranjate paralel de-a lungul fibrei musculare, constau dintr-o multitudine de *sarcomere* capăt la capăt. Sarcomerul prezintă porțiunea dintre două linii Z și constituie cea mai mică subunitate a aparatului contractil, cu o lungime de 2,5 μm în mușchiul relaxat. Coincidența laterală a sarcomerelor tuturor miofibrilelor redau aspectul striat a fibrei musculare în întregime.

Microscopia electronică relevă, că aspectul sarcomerului datorează prezenței în cadrul său a două tipuri de miofilamente – groase, de *miozină* și subțiri – de *actină*, aranjate simetric de-a lungul miofibrilei. Filamentele groase au lungimea de 1,6 μm și grosimea de 15 nm, ocupă zona centrală a sarcomerului și creează *banda A* (întunecată în colorare obișnuită și în lumină polarizată). Filamentele subțiri au lungimea de 1 μm , grosimea de 8 nm, sunt situate paralel și parțial între cele groase, un capăt al lor

este fixat de linia Z. Ca rezultat, banda I (clară în colorarea obișnuită) este formată de porțiunile filamentelor subțiri, care nu se intersectează cu cele groase. Banda A este formată de filamentele groase și porțiunile intercalate ale filamentelor subțiri. La mijlocul benzii A se observă o zonă clară, numită *banda H*, care corespunde regiunii formate din porțiunile miofilamentelor groase neintercalate cu cele subțiri. Banda H este bisectată de *linia M* – mezofragma. Așa dar, filamentele groase și cele subțiri se intercalează la o anumită distanță în cadrul benzii A. Ca rezultat, în secțiunea transversală a miofibrilei în această zonă, la microscopul electronic se observă, că fiecare filament gros este înconjurat de șase filamente subțiri, iar fiecare filament subțire – de trei groase.

Filamentele subțiri sunt constituite din trei proteine – *actina* (proteina majoră) și două proteine reglatoare – *tropomiozina* și *troponina*. Filamentele groase sunt formate din proteina miozina.

Actina este un polimer filamentos (F-actina) cu diametrul de 5,6 nm constituit din două lanțuri de monomere globulare (G-actina), răsucite helicoidal unul în jurul altuia (ca două lanțuri de mărgel). Fiecare moleculă de G-actină conține un loc activ pentru cuplarea moleculei de miozină. Filamentele de actină sunt ancorate de o parte și de alta a membranei Z prin proteina acestei membrane α -actinina. Proteina α -actinina de rând cu filamentele intermediare de desmină probabil leagă sarcomerele vecine constituind astfel lanțuri lungi de sarcomere. Tropomiozina este o moleculă fină, lungă de 40 nm, care înfășoară elicoidal filamentul de actină în șanțul între catenele ei și acoperă locurile de cuplare pentru miozină. Troponina este un complex proteic format din trei subunități: TnT – aderă strâns la tropomiozină, TnI – inhibă interacțiunea actină-miozină și TnC – leagă Ca^{++} . Un filament de tropomiozină peste fiecare 7 molecule de G-actină conține un complex de troponină.

Miozina prezintă un dimer format din lanțuri proteice grele și lanțuri ușoare răsucite împreună și formează filamente lungi de 150 nm, groase de 2-3 nm. O porțiune mică globulară a fiecărui lanț greu din componența dimerului formează un “cap” legat “în balama” cu restul catenei și care leagă molecula de ATP, are proprietate catalitică și este apt să se cupleze cu locul activ al moleculei de G-actină. Secțiunile ultrafine transversale ale miofibrilelor arată prezența numeroaselor punți între miofilamentelor de actină și miozină formate de numeroasele “capuri” ale filamentelor groase. Aceste punți sunt direct implicate în transformarea energiei chimice în

energie mecanică. Miofilamentele groase sunt consolidate în mezofragmă prin proteina *meromezina* și, totodată, se leagă de telofragmă printr-o proteină extensibilă *titina*. La rândul lor filamentele subțiri sunt stabilite spațial în cadrul sarcomerului de o proteină neextensibilă *nebulina*.

Pentru contracția fibrei musculare (interacțiunea actină-miozină) sunt necesare trei condiții: prezența moleculelor de ATP, a ionilor de calciu în zona interacțiunii miofilamentelor și a excitației. Excitația cu depolarizarea sarcolemei este asigurată de sistemul nervos prin terminațiile (sinapsele) neuromusculare. Calciul este stocat în cisternele și canalele reticulului sarcoplasmatic neted, unde concentrația lui este de sute de ori mai mare, decât în sarcoplasmă. Energia în formă de ATP este asigurată de mitocondrii.

Sarcolema fibrei musculare formează numeroase invaginări digitiforme (tuburi) adânc în sarcoplasmă, constituie o rețea care atinge fiecare miofibrilă la limitele discurilor clare și întunecate a fiecărui sarcomer. Aceste tuburi au fost numite *tuburi T* sau *sisteme T*. Alături, de fiecare parte a tuburilor T, reticulului sarcoplasmatic neted formează două dilatări – *cisterne terminale*. Aceste complexe formate dintr-un tub T și două cisterne a REn sunt cunoscute ca *triade* ale fibrei musculare. La depolarizarea sarcolemei, care se răspândește și prin tuburile T se depolarizează membrana cisternelor REn cu eliberarea Ca^{++} în sarcoplasmă, urmată de contracția miofibrilelor și a întregii fibre musculare. Relaxarea fibrei este determinată de retragerea activă a Ca^{++} în reticulul sarcoplasmatic.

Mecanismul contracției. În prezent mai recunoscută este teoria “glisării miofilamentelor” propusă de Huxley. Când concentrația de Ca^{++} în sarcoplasmă crește suficient, troponina C leagă acești ioni, își modifică conformația și complexul troponină-tropomiozină se deplasează adânc în șanțul dintre catenele miofilamentului de actină, eliberând locurile active de pe G-actină. Între actină și miozină se formează legături ciclice temporare prin atașarea “capurilor” mobile ale moleculelor de miozină la filamentele de actină cu rotirea “capului” sub un unghi. Atașarea și detașarea succesivă la locurile învecinate antrenează glisarea filamentelor de actină între filamentele de miozină (“roți dințate”). Fiecare interacțiune actină-miozină necesită scindarea unei molecule de ATP. La glisare miofilamentele de actină pătrund adânc între cele de miozină, banda I și banda H se îngustează, lățimea benzii A rămâne neschimbată. Fiecare sarcomer se scurtează de la 2,5 μm până la 1,6 μm , astfel se scurtează și întreaga miofibrilă. Datorită faptului că capetele fiecărei miofibrile la ni-

vel de telofragmă se fixează în sarcolema capetelor fibrei musculare – se scurtează întreaga fibră.

Mușchii scheletici sunt inervați de neuronii motori din măduva spinării. Terminațiile axonilor acestor neuroni formează sinapse pe suprafața fibrelor musculare (*plăci motorii* sau *sinapse neuro-musculare*). Impulsul nervos este însoțit de eliberarea mediatorului chimic – acetilcolina în spațiul sinaptic (spațiul între plasmalema terminației axonale și sarcolemă). Acetilcolina interacționează cu receptorii specifici din sarcolemă, provoacă depolarizarea ei urmată de eliberarea Ca^{++} din reticulul sarcoplasmatic și declanșarea contracției. Un neuron motor inervează mai multe fibre musculare. Neuronul și totalitatea de fibre musculare inervate constituie *unitatea motorie* a mușchiului scheletic.

Din punct de vedere structural, biochimic și funcțional fibrele musculare sunt împărțite în roșii, albe și intermediare. Fibrele roșii sunt bogate în pigmenți roșii – mioglobină și citocromi ai mitocondriilor. Se contractă lent, puternic, îndelungat, nu obosesc ușor. Fibrele albe au un conținut scăzut de mioglobină, mai puține mitocondrii, sunt mai groase decât cele roșii, se contractă rapid, dar nu rezistă la sarcini îndelungate, obosesc ușor. Fibrele intermediare îmbină caracteristicile ambelor tipuri, descrise mai sus. La om mușchii scheletici sunt micști, conțin laolaltă, în raport diferit, toate cele trei tipuri de fibre.

Fibrele musculare nu se înmulțesc, omul se naște cu tot numărul de fibre, programat genetic. Odată cu creșterea și solicitarea fizică sporește masa fibrelor musculare prin formarea de noi miofibrile, dar și în urma proliferării miosatelitocitelor cu fuzionarea lor în fibră. Regenerarea și vindecarea mușchiului striat se produce la fel cu aportul celulelor satelit. Refacerea fibrelor lezate, dacă a fost afectată și membrana ei bazală este dificilă, de regulă defectul este suplinit de cicatrice conjunctivă.

Țesutul muscular striat cardiac

Țesutul muscular cardiac formează mușchiul inimii (miocardul), este format din cardiomiocite de formă cilindrică, ramificate și anastomozate cu celulele alăturate prin joncțiuni complexe – *discuri intercalare*. Cardiomiocitele au diametrul de 10-25 μm și lungimea 25-140 μm . Datorită joncțiunilor intercelulare, cardiomiocitele mușchiului fiecărui compartiment al inimii formează o rețea tridimensională unică – un sincitiu funcțional. La microscopul optic cardiomiocitele manifestă striație transversală, asemănătoare celei din fibrele musculare scheletice. Fiecare cardiomiocit

are 1-2 nucleii ovali clari, situați central. Celulele sunt acoperite cu membrană bazală și un strat fin de țesut conjunctiv cu o rețea bogată de capilare sanguine. Pe traiectul lanțurilor de cardiomiocite se observă linii transversale – discurile intercalare la interfața celulelor adiacente. La microscopul electronic discul intercalar apare în formă de trepte cu porțiuni transversale lanțului și porțiuni longitudinale. În cadrul fiecărui disc se conțin trei tipuri de joncțiuni: pe porțiunea transversală – *zonula de aderență* (locul inserției capetelor miofibrilelor cardiomiocitelor) și *desmozomi*, care leagă mecanic celulele, iar pe porțiunea longitudinală – *nexusuri*, prin care excitația este transmisă nemijlocit de la o celulă la alta.

Structura și funcțiile aparatului contractil al cardiomiocitelor este similar celor din fibrele scheletice. T-tubii, însă, în cardiomiocite sunt mai numeroși și se răspândește în zona liniilor Z a sarcomerelor (în fibrele scheletice sunt dispuși la limita discurilor A-I). La tuburile-T aderă o singură cisternă a reticulului sarcoplasmatic, astfel, în cardiomiocite se formează *diade* și nu triade. Cardiomiocitele conțin numeroase mitocondrii alungite, situate în lanțuri de-a lungul miofibrilelor (mitocondriile constituie 40% din volumul celulei, în fibra scheletică doar 2%). Sarcoplasma este bogată în incluziuni lipidice, sursa principală de energie a celulei sunt acizii grași. Cu vârsta în cardiomiocite se acumulează pigmentul de uzură – lipofuscina. În mușchiul ventriculelor inimii cardiomiocitele sunt mai mari, în mușchiul atriilor – mai mici și, deseori, de formă stelată.

Țesutul muscular cardiac pe lângă cardiomiocitele lucrătoare, contractile mai conține cardiomiocite *atipice* și cardiomiocite *secretoare*. Cardiomiocitele atipice nu se contractă, au capacitatea de a se autoexcita, formează sistemul excito-conductor al inimii. Cardiomiocitele secretoare sunt dispuse în mușchiul atriilor, conțin granule de secreție și eliberează factorul natriuretic, care participă la menținerea echilibrului hidro-salin în organism. Particularitățile structural-funcționale ale cardiomiocitelor atipice și secretoare vor fi expuse în cadrul sistemului cardio-vascular.

Cardiomiocitele lucrătoare se contractă involuntar nu au pe sarcolema lor terminații nervoase. Excitațiile sunt inițiate de celulele atipice ale sistemului excito-conductor apoi transmise prin *nexusuri* de la celulă la celulă, încât întreg acest sincitiu funcțional se contractă simultan. Sistemul nervos vegetativ doar modulează frecvența și forța contracțiilor prin acțiune asupra sistemului excito-conductor.

Țesutul muscular cardiac nu regenerează, cardiomiocitele nu se în-

mulțesc, are loc doar regenerare intracelulară cu reînnoirea permanență a organitelor, inclusiv a miofibrilelor. La suprasolicitară funcțională cardiomiocitele se hipertrofiază – crește volumul datorită multiplicării miofibrilelor.

Țesutul muscular neted

Țesutul muscular neted formează mușchii organelor interne, are origine mezenchimală, se contractă involuntar, contracțiile sunt lente și relativ slabe. Este format din celule musculare netede – *miocite*, care în cadrul mușchilor formează fascicule. Miocitele sunt alungite, fusiforme cu dimensiuni, care variază de la 20 μm (în vasele sanguine) până la 500 μm (uterul în gestație). Miocitele își păstrează capacitatea de proliferare, de ex. în timpul sarcinii crește numărul de celule în mușchiul uterului (hiperplazie) dar și volumul fiecărei celule (hipertrofie). Citoplasma miocitului este oxifilă, omogenă – fără striții, nucleul său alungit este situat în centrul celulei. În celula contractată nucleul capătă aspect ondulat sau spiralat. În sarcoplasmă la polii nucleului sunt concentrate mitocondriile, aparatul Golgi bine dezvoltat, ribozomi liberi și cisterne ale reticulului sarcoplasmatic rugos, lizozomi. Reticulul sarcoplasmatic neted este slab dezvoltat. Plasmalema formează numeroase invaginări mici – *caveole*, din care în citoplasmă apar vezicule cu conținut sporit de Ca^{++} . Sarcoplasma conține proteine contractile, dar ele *nu formează miofibrile stabile aranjate în sarcomere*, din care cauză celula apare omogenă, “netedă”. Miofilamentele de actină sunt orientate predominant de-a lungul celulei și inserate cu un capăt pe *corpusculii denși* – formațiuni mici globulare, constituite din α -actinină. Corpusculii denși sunt dispuși pe versantul intern al sarcolemei, dar și liber în sarcoplasmă, formând lanțuri de-a lungul celulei. În aspect funcțional corpusculii denși servesc ca analog a membranelor Z din fibrele striate. În repaus miozina este depolimerizată, ea se polimerizează doar în momentul contracției celulei și se depolarizează odată cu relaxarea. Calciul necesar contracției este captat din spațiul extracelular prin intermediul caveolelor și veziculelor de transport. În sarcoplasmă Ca^{++} este legat de o proteină specială – *calmodulina*. Celulele musculare netede nu au pe suprafața lor terminații nervoase motorii. Axonii neuronilor vegetativi se răspândesc printre miocite, formează pe traiectul lor dilatări varicoase în care se conțin vezicule cu neuromediatorii. Mediatorii eliberați în spațiul intercelular acționează asupra receptorilor sarcolemei, provocând contracția sau relaxarea miocitelor. Pe lângă reglarea nervoasă, activitatea mușchilor netezi

este dirijată umoral prin intermediul diferitor substanțe biologice active, dar și prin joncțiunile comunicante (nexusuri) între miocite.

Celulele musculare netede, la fel ca și fibroblastele, au capacitatea de a sintetiza și secreta componentele matricei intercelulare. Spre deosebire de fibrele scheletice și cardiomiocite, celulele musculare netede pot prolifera. La suprasolicitare funcțională se hipertrofiază.

Celulele mioepiteliale au origine ectodermală, se întâlnesc în componența glandelor de origine ectodermală – salivare, lacrimale, mamare, sudoripare și sebacee. Sunt dispuse între baza celulelor epiteliale ale glandei și membrana lor bazală. Sunt celule relativ mari, aplatizate și cu prelungiri citoplasmice lungi, care înfășoară porțiunea secretoare și ductul excretor ca un coșuleț. Contrakția celulelor facilitează eliminarea secretului. Aparatul contractil al celulelor mioepiteliale este similar celui din miocitele netede.

Histogeneza țesuturilor musculare

Țesutul muscular striat scheletic are origine mezodermală, se dezvoltă din miotomii somitelor. Celulele miotomului se diferențiază în mioblaste, care dau naștere la două linii celulare. Celulele uneia confluează, formând miotubi – simplaste, structuri alungite cu un lanț de nucleee. În citoplasmă treptat se formează *miofibrile* – elemente contractile, care vor ocupa partea centrală a simplastului, nucleeele fiind deplasate la periferie sub plasmalemă. Centrii celulare și microtubulii vor dispărea complet. A doua linie celulară se diferențiază în miosatelitocite, care vor rămâne la suprafața miosimplastelor (fibrelor musculare), între plasmalema și membrana lor bazală.

Țesutul muscular striat cardiac se dezvoltă din plăcile mioepicardiale – porțiuni ale foițelor viscerale ale splanhnotomului. În procesul de diferențiere celulele se alungesc, acumulează miofibrile, dar și formează joncțiuni complexe cap la cap, dau naștere la lanțuri ramificate, creând astfel un sincitiu funcțional.

Țesutul muscular neted se dezvoltă prin diferențierea celulelor corespunzătoare – mezenchimale, ale tubului neural și celor ectodermale.

9. ȚESUTUL NERVOS

Țesutul nervos este țesutul de bază a organelor sistemului nervos – a encefalului, măduvei spinării, ganglionilor nervoși, nervilor periferici și terminațiilor nervoase.

Este constituit din celule și o cantitate mică de substanță intercelulară. Celulele, care determină funcțiile acestui țesut și a organelor pe care le formează sunt *neuronii* (celulele nervoase) – cele mai diferențiate celule ale organismului. Neuronii recepționează informația din mediul intern și extern, o transformă în impuls nervos, o stochează, o prelucrează, conduc impulsul nervos și transmit informația altor celule. Al doilea tip de celule ale țesutului nervos sunt *neurogliele*, care au funcții complementare – asigură nutriția, protecția, suportul, izolarea celulelor nervoase.

Celulele țesutului nervos își au originea din tubul neural și crestele neurale (cu excepția unui tip celular – microglia, care își au originea din măduva hematogenă).

Neuronii. În țesutul nervos al tuturor organelor sistemului nervos se conțin circa 1 trilion de neuroni. Sunt celule foarte diferite în aspectul formei și a dimensiunilor – de la 3-4 μm până la 140 μm . Către momentul nașterii sunt deja formați toți neuronii, pe parcursul vieții ei nu se mai înmulțesc, doar mor pe măsura uzurii, sau sub influența diferitor factori nefavorabili.

Neuronul este format din *pericarion* (corpul celulei) și prelungirile citoplasmice prin care se transmite informația sub formă de impuls nervos – *dendritele*, care preiau informația și o transmit către pericarion și *axonul*, care conduce impulsul nervos de la pericarion și o transmite altor celule. Corpul neuronului (pericarionul) include nucleul și citoplasma, care îl înconjoară. Corpul este centrul metabolic al celulei, deține aparatul sintetic, centriolul, mitocondrii, lizozomi, citoschelet. Citolema pericarionului deține diferiți receptori pe suprafața sa, pe ea formează sinapse (jonțiuni comunicante) axonii altor neuroni. Nucleul neuronului (1, rareori 2-3) este mare, eucrom, situat, de regulă, în centrul pericarionului, conține 1-2 nucleoli. Citoplasma pericarionului este bogată în organite de tip general.

Reticulul endoplasmatic rugos este bine dezvoltat, canalele și cisternele lui formează pachete compacte. La microscopul optic aceste zone apar colorate intens cu coloranți bazici, au aspect de granule sau aglomerări și creează impresia unei citoplasme "cu pete". Datorită tabloului microscopic, aceste formațiuni au fost numite *substanță tigroidă*, *substanță cromatofilă*, sau *corpusculi Nissl* (numele savantului, care le-a descris pentru prima dată). Cu cât activitatea sintetică a neuronului este mai înaltă, cu atât este mai exprimată substanța tigroidă. Acțiuni nefavorabile asupra neuronului duc la tigroliză (cromatoliză) – micșorarea sau dispariția corpusculilor Nissl. La fel este bine dezvoltat aparatul Golgi, numeroși dictiozomi sunt situați în jurul nucleului. Reticulul endoplasmatic neted este moderat dezvoltat, formează o rețea de canale și cisterne, participă la procesele sintetice. Mitochondriile sunt foarte numeroase, deseori au formă de bastonaș cu multiple cristice. Asigură cu energie necesitățile neuronului – procesele sintetice, conducerea și transmiterea impulsului nervos. Aparatul digestiv al neuronului este reprezentat de un număr mare de lizozomi, peroxizomi și endozomi.

Rata de schimb a structurilor intracelulare ale neuronului este mult mai înaltă decât în celulele altor țesuturi, deci și digestia intracelulară prin autofagie este mai pronunțată. Citoscheletul neuronului este la fel bine dezvoltat și reprezentat de *neurotubuli* (microtubuli), *microfilamente* și *neurofilamente* (filamente intermediare). Toate aceste elemente formează o rețea tridimensională, care asigură menținerea formei celulei, asigură transportul intracelular. Numeroasele neurofilamente formează legături cu neurotubulii; la fixarea materialului pentru studiul microscopic și impregnarea secțiunilor cu săruri de argint aceste complexe devin vizibile la microscop ca structuri fibrilare în formă de rețea în pericarion și în fascicule paralele în prelungirile citoplasmice. Aceste structuri vizibile în microscopul optic au fost numite *neurofibrile* (acum, datorită microscopiei electronice, cunoaștem că neurofibrilele ca structuri inedite nu există). Citoplasma neuronului conține incluziuni de lipide, lipofuscină (pigmentul de uzură, cantitatea lui crește odată cu înaintarea în vârstă) și melanină.

Axonul este o prelungire unică a neuronului, prin care informația de la pericarion este condusă și transmisă altor celule – altor neuroni, celulelor sau fibrelor musculare, celulelor secretorii. La unii neuroni axonul este foarte lung – poate depăși 1 metru. Axonul pornește de la o eminentă a pericarionului – *conul de urgență*. Conul de urgență împreună cu porțiunea inițială a axonului formează *segmentul generator* al neuronului

– aici se nasc impulsurile nervoase destinate transmiterii. Citoplasma conului de emergență și a axonului nu conține substanță cromatofilă – unicul indiciu, prin care la microscop poate fi deosebit axonul de dendrite. Dar, în axon se conțin mitocondrii, rețicul endoplasmatic neted, neurotubuli și neurofilamente. Axonul se termină cu ramificații, care formează dilatări ce conțin granule de secreție (cu mediatori chimici) și numeroase mitocondrii. Aceste terminații axonale formează sinapse pe suprafața altor celule. Prin citoplasma axonului se realizează două fluxuri de transport. Prin transport *anterograd* – de la pericarion spre terminații sunt transportate diferite substanțe, vezicule cu mediatori, mitocondrii. Transportul *anterograd* poate fi rapid (100-500 mm/zi), sau lent (1-5 mm/zi). Transportul *retrograd* – de la terminații spre pericarion (100-200 mm/zi) asigură deplasarea mitocondriilor, produșilor metabolismului neuromediatorilor, dar pot fi transportate și virusuri (rabie, tetanus), cât și unele medicamente. Transportul axonal se realizează de-a lungul neurotubulilor cu aportul a două proteine translocatoare cu activitate ATP-azică – kinezina și dinenina.

Dendritele – sunt prelungiri ale neuronului prin care informația este transmisă spre pericarion. Majoritatea neuronilor au mai multe dendrite, doar o categorie de celule nervoase dețin o singură dendrită. Citoplasma dendritelor conține tot setul de organite ale neuronului în afară de dictiozomi. Plasmalema dendritelor formează numeroși “spini” – locurile pe care fac sinapse axonii altor neuroni. De regulă, dendritele sunt scurte și abundent ramificate, dar există neuroni cu dendrite foarte lungi. Și în citoplasma dendritelor are loc transport intracelular de la periferie spre pericarion cu viteza de cca 3 mm/oră.

Clasificarea neuronilor are la baza ei trei principii – morfologic, funcțional, biochimic. Din punct de vedere structural (morfologic), conform numărului de prelungiri citoplasmaticе, care pornesc de la pericarion, deosebim:

- neuroni unipolari – cu o singură prelungire (axon), se întâlnește doar în perioada embrionară, când începe diferențierea neuronilor;
- neuroni bipolari – cu un axon și o dendrită (retina ochiului, urechea internă);
- neuroni multipolari – majoritatea neuronilor, dețin un axon și mai multe dendrite;
- neuroni pseudounipolari – de la pericarion pornește o singură apofiză, dar care pe parcurs se divide în axon și dendrită (neuronii senzitivi din ganglionii spinali și cranieni).

Conform formei pericarionului deosebim neuroni stelați, neuroni piramidali, neuroni piriformi, neuroni granule, neuroni fuziformi ș.a.

Conform lungimii axonului neuronii se clasifică în: neuroni cu axon lung (Golgi I) și neuroni cu axon scurt (Golgi II).

Din punct de vedere funcțional și al locului, pe care îl ocupă neuronul în arcul reflex deosebim:

- neuroni senzitivi – preiau informația din mediul extern sau intern al organismului;
- neuroni motori – transmit excitația fibrelor musculare, celulelor musculare, celulelor secretorii;
- neuroni asociativi (intercalari, intermediari) – constituie 99,98% din toți neuronii, efectuează legături între neuroni;
- neuroni secretori – constituie o categorie aparte, ei sintetizează și secretă în sânge neurohormoni.

Conform direcției propagării impulsului nervos deosebim: neuroni aferenți – transmit informația de la periferie spre sistemul nervos central (neuronii senzitivi) și neuroni eferenți – transmit din centru spre periferie (neuronii motori).

Conform compartimentului funcțional al sistemului nervos deosebim: neuroni somatici (senzitivi și motori) și neuroni vegetativi (simpatici și parasimpatici).

Conform mediatorului chimic prin care neuronul transmite informația deosebim:

- neuroni adrenergici (mediator norepinefrina);
- neuroni serotonergici (mediator serotonina);
- neuroni GAMK-ergici (mediator acidul gamaaminobutiric);
- neuroni glicinerfici (mediator glicina);
- neuroni colinerfici ș.a.

Neurogliile – includ două categorii de celule: *macroglia* și *microglia*. Macroglia este constituită din *astrocite*, *oligodendrocite* și *ependimocite* – toate au originea din tubul neural și crestele neurale. Microglia prezintă macrofagele țesutului nervos cu originea din monocitele sângelui.

Astrocitele (gr. astra – stea) – cele mai mari celule gliale, se află în toate compartimentele sistemului nervos central, sunt interpușe între corpii neuronilor cu prelungirile lor și capilarele sanguine. Au rol trofic, de suport, de delimitare, de protecție și de reglare. Asigură micromediul optim pentru funcționarea neuronilor. Astrocitele au un nucleu rotund sau oval,

citoplasma formează numeroase apofize. În citoplasmă se conțin organite de tip general, moderat dezvoltate, numeroase granule de glicogen și filamente intermediare. Filamentele intermediare conțin o proteină deosebită – *proteina glială fibrilară acidă*, care servește ca marker pentru aceste celule. Deosebim două tipuri de astrocite – *protoplasmaticice* și *fibroase*. Astrocitele protoplasmaticice se întâlnesc în substanța cenușie, au prelungiri citoplasmaticice scurte, ramificate și relativ groase. Citoplasma se colorează mai intens, conține relativ puțină proteină glială acidă. Astrocitele de tip fibros sunt localizate în substanța albă, au prelungiri citoplasmaticice lungi, subțiri și slab ramificate. Se caracterizează prin conținut sporit de proteină glială acidă. Funcția metabolică și reglatoare a astrocitelor este una din cele mai importante, gliocitele participă la metabolismul mediatorilor eliberați în sinapse, mențin concentrația optimă de K^+ în mediul extracelular, secretă componente ale matricei intercelulare, elaborează factori de creștere și alte citokine, posedă activitate fagocitară. În cazul afecțiunilor și morții neuronilor, prin proliferare activă, astrocitele formează cicatrice gliale.

Prelungirile citoplasmaticice ale astrocitelor se termină cu dilatări (piciorușe) pe suprafața corpiilor și apofizelor neuronilor pe de o parte, și pe suprafața capilarelor sanguine – pe de alta. Astfel gliocitele stelate izolează neuronii de sângele, care circulă în vase, dar și asigură schimbul de gaze, substanțe nutritive și metaboliți, protejează neuronii de acțiunea unor posibili factori nefavorabili din sânge. Astfel, astrocitele sunt parte a *barierei hematoencefalice*, formată din structurile situate între sânge și neuron: endoteliul capilarului de tip somatic, membrana lui bazală și citoplasma astrocitului. Bariera hematoencefalică are permeabilitate selectivă, inclusiv și pentru medicamente.

Oligodendrocitele (gr. oligo – puține, dendron – ramificări) sunt cele mai numeroase – cca 70% din toate gliocitele. Sunt celule mici cu puține prelungiri citoplasmaticice scurte. Au nucleul mic, alungit și hiperchrom. Citoplasma conține organite de tip general moderat dezvoltate. Funcția lor principală este formarea învelișului fibrelor nervoase – neurilemei. De asemenea realizează și alte funcții – trofică, de barieră, de protecție, morfogenetică. Prelungirile citoplasmaticice ale numeroaselor oligodendrocite acoperă cu un strat continuu suprafața prelungirilor neuronilor, în unele cazuri sintetizează și depun pe suprafața apofizelor straturi concentrice de o substanță bogată în lipide cu rol de izolator electric – *mielina*. În sistemul

nervos central un oligodendrocit formează teci pentru mai multe prelungiri neuronale. În sistemul nervos periferic o categorie a acestor gliocite, numite *lemocite* sau *celule Schwann*, formează tecile fibrelor nervoase (aici fiecare celulă înfășoară doar o singură prelungire a neuronului). În ganglionii nervoși gliocitele din categoria oligodendrocitelor acoperă cu un strat continuu corpul neuronilor și se numesc *gliocite ganglionare*, sau *gliocite mantinice*, sau *celule-satelit*. La fel, celulele de ordinul oligodendrocitelor participă la formarea terminațiilor nervoase – aici se numesc *gliocite terminale*.

Ependimocitele formează epiteliul, care taptează canalul central al măduvei spinării, ventriculele creierului și acoperă plexurile vasculare din ventricule. Funcțiile gliocitelor ependimale:

- de suport, celulele emit de la polul bazal apofize lungi;
- participă la formarea și metabolismul lichidului cefalo-rahidian (licvorul) din canalul medular, ventriculele creierului și spațiul sub-arahnoidian;
- formează bariera hemato-licvoriană.

Sunt celule cubice sau prismatice așezate într-un singur strat pe membrana bazală discontinuă, formează joncțiuni intercelulare. Au nucleu hipercrom, organite de tip general moderat dezvoltate. Polul apical al celulelor este dotat cu microvilozități, uneori cu cili. Ependimocitele de pe suprafața plexurilor vasculare din ventriculele creierului formează bariera hemato-licvoriană, prin care se realizează ultrafiltrarea sângelui cu formarea lichidului cefalorahidian. Acest lichid (cca 140 ml) după componentele sale se aseamănă cu plasma sanguină, dar conține mai puține proteine, mai mulți ioni de Na, K, Cl. În licvor se conțin un număr mic de limfocite (nu mai multe de 5 la ml). Ependimocitele de pe pereții laterali ai ventriculului III, numite *tanicite*, formează apofize la polul bazal, care se termină pe suprafața capilarelor din regiunea hipotalamică a creierului; ele asigură transportul unor substanțe între sânge și lichidul cefalo-rahidian.

Microglia constituie cca 5% din toate gliocitele, sunt celule mici cu citoplasma densă și nucleu alungit hipercrom. Conțin în citoplasma sa numeroși lizozomi, incluziuni și vacuole. Se localizează de-a lungul vaselor sanguine în sistemul nervos central. Spre deosebire de macroglie, ele au origine medulară – din monocitele sângelui. Funcția lor de bază este protecția prin fagocitoză. Fac parte din sistemul mononuclear-fagocitar al organismului. Sunt celule prezentatoare de antigen, participă în reacțiile

imune. Secretă factori de creștere, care stimulează înmulțirea astrocitelor și oligodendrocitelor, au capacitate înaltă de proliferare, formează cicatrice gliale în cazul afecțiunilor țesutului nervos. În stare de repaus, neactivă, au corpul mic cu apofize citoplasmatiche scurte. În stare activă cresc în dimensiuni, preiau formă ameboidă, se deplasează activ.

Fibrele nervoase. La adult practic toate prelungirile neuronilor sunt acoperite cu citoplasma celulelor gliale – oligodendrocitelor în sistemul nervos central și a lemocitelor în cel periferic. Aceste structuri prezintă *fibrele nervoase*, prin care sunt conduse impulsurile nervoase. Deosebim două tipuri de fibre nervoase – *amielinice* și *mielinice*.

Fibrele nervoase amielinice se formează prin afundarea apofizei neuronului în citoplasma gliocitului împreună cu plasmalema lui. Plasmalema celulei gliale formează o duplicatură, numită *mezaxon*. Gliocitele succesiv formează un înveliș continuu pe tot traiectul prelungirii neuronului. În spațiul îngust dintre plasmalemele celulelor (a lemocitului și a neuronului) circulă lichid tisular. În cadrul fibrei nervoase prelungirea neuronului se numește *cilindru axial* (*cilindrax*), plasmalema cilindraxului – *axolemă*, iar citoplasma lui – *axoplasmă*. Citoplasma gliocitului formează *neurilema*. În sistemul nervos periferic lemocitele formează la suprafața fibrei membrană bazală. În sistemul nervos central fiecare oligodendrocit include în citoplasma sa prelungirile a mai multor neuroni, asemenea fibre nervoase se numesc *de tip cablu*. În fibrele nervoase de tip cablu fiecare cilindrax atârnă pe propriul mezaxon. Prin fibrele nervoase amielinice impulsul nervos se propagă ca o undă continuă de depolarizare a axolemei cu o viteză relativ mică – 1-2 m/s. Fibrele nervoase amielinice sunt răspândite preponderent în substanța cenușie a encefalului, măduvei spinării și în sistemul nervos vegetativ.

Fibrele nervoase mielinice se formează în urma înfășurării de numeroase ori a mezaxonului în jurul cilindraxului; citoplasma gliocitului se retrage în jurul nucleului, iar între suprafețele interne ale plasmalemei gliocitului se depune *mielina* – o substanță constituită din cca 60% proteine și 40% lipide. Astfel, în jurul cilindraxului gliocitul formează câteva zeci de straturi concentrice de mielină, care izolează axolema de lichidul tisular cu conținutul lui de ioni. Fiecare gliocit acoperă cu mielină un segment de 1-2 mm al cilindraxului. Între gliocitele vecine rămâne o porțiune mică a cilindraxului neizolată cu mielină, acoperită doar cu citoplasma gliocitelor și accesibilă pentru lichidul tisular. Aceste discontinuități ale stratului de

mielină se numesc *strangulații nodulare* (Ranvier). În zona strangulațiilor axolema este polarizată, iar între strangulații – nu. Prin fibrele nervoase mielinice impulsul se răspândește prin salturi, de la o strangulație la alta, astfel viteza lui atinge 100-120 m/s.

În procesul de mielinizare (înfășurare a mezaxonului cu depunere de mielină) în stratul de mielină rămân fâșii înguste de citoplasmă, care în microscopul optic la colorare cu acid osmic arată ca niște linii clare oblice în stratul de mielină – *scizurile mielinice* (Smidt-Lanterman). Citoplasma gliocitului cu nucleul și organitele sale formează la suprafața neurilema. În sistemul nervos periferic fibrele nervoase mielinice sunt acoperite cu membrană bazală. În sistemul nervos central fibrele mielinice pot fi de tip cablu.

Fibrele nervoase mielinice sunt caracteristice sistemului nervos somatic și substanței albe din encefal și măduva spinării.

Dereglarea procesului de mielinizare a fibrelor nervoase sau distrugerea mielinei (demielinizarea) în unele boli conduce la modificări severe a activității sistemului nervos.

Regenerarea fibrelor nervoase. Secționarea fibrei nervoase conduce la mortificarea și descompunerea completă a porțiunii distale de locul traumei – proces numit *degenerare anterogradă*. Resturile cilindroxului și ale gliocitelor sunt fagocitate de macrofage. Concomitent are loc și degenerarea parțială a fragmentului proximal al fibrei – *degenerare retrogradă*, însoțită și de modificări ale pericarionului – tumefiere, tigroliză ș.a. În sistemul nervos periferic lemocitele porțiunii proximale, care au rămas intacte, proliferază activ și formează cordoane de-a lungul fostului segment distal. Sub influența factorului de creștere a nervilor, elaborat de lemocite, capătul cilindroxului din partea pericarionului formează un con de creștere cu numeroase filopodii (expansiuni citoplasmatic subțiri), care treptat înaintează în teaca formată de lemocite. Viteza de creștere este de cca 0,5-1 mm/zi. Dacă teaca de lemocite nu s-a format, sau în calea conului de creștere a apărut o cicatrice din țesut conjunctiv, capătul proximal al cilindroxului formează un glomerul de fibre subțiri, sau o îngroșare – neurinom, care poate fi cauza durerilor de fantomă.

În sistemul nervos central fibrele nervoase nu regenerează, în locul celor lezate se dezvoltă cicatrice gliale.

Terminațiile nervoase sunt structuri formate de extremitățile fibrelor nervoase. Din punct de vedere funcțional deosebim:

- terminații nervoase *senzitive*, formate de dendritele neuronilor senzitivi;
- terminații nervoase *motorii*, formate de axonii neuronilor motori;
- *sinapsele* interneuronale, formate de axonii unor neuroni cu dendritele, corpii sau axonii altor neuroni.

Terminațiile nervoase senzitive recepționează semnale din mediul extern (*exteroreceptori*) și intern (*interoreceptori*) al organismului. În funcție de natura stimulilor deosebim *mecanoreceptori*, *chimioreceptori*, *termoreceptori* și receptori de durere (*nocireceptori*). Conform structurii lor deosebim terminații senzitive *libere* și *nelibere*, ultimele pot fi *neîncapsulate* și *încapsulate*. Terminațiile libere sunt ramificări terminale ale dendritelor neuronilor senzitivi lipsite de neurilemă. Se întâlnesc în epitelii și țesutul conjunctiv. Recepționează excitațiile mecanice, termice și de durere. Terminațiile nelibere neîncapsulate prezintă arborizații terminale ale dendritelor neuronilor senzitivi acoperite cu gliocite terminale. Sunt localizate în dermul pielii și lama proprie a tunicilor mucoase. Terminațiile nelibere încapsulate sunt diferite, dar au, un plan general, structură asemănătoare: ramificările dendritelor acoperite cu gliocite terminale sunt încorporate într-o capsulă conjunctivă. Aceste terminații sunt reprezentate de:

1. Corpusculi lamelari Vater-Pacini din țesutul conjunctiv al organelor interne și al pielii. Recepționează presiunea și vibrațiile. Prezintă o colbă internă formată din ramificările terminale ale dendritei lipsite de neurilemă și acoperite cu gliocite aplatizate. Capsula externă este formată din lamele concentrice de fibre de colagen și fibroblaste. Dimensiunile corpusculilor lamelari ating 1-5 mm. Deformarea capsulei externe este transmisă terminațiilor nervoase.
2. Corpusculii Meisner din stratul papilar al dermului pielii recepționează atingerea, au formă ovală și dimensiuni de 50-120 μm . Terminațiile dendritice sunt acoperite cu gliocite alungite. Capsula fină din fibre de colagen se inseră în membrana bazală a epidermului.
3. Corpusculii Ruffini din capsulele articulațiilor și dermul pielii recepționează presiunea. Au aspect fuziform cu lungimea de 1-2 mm. Conțin ramificări numeroase cu dilatări terminale acoperite cu gliocite. Capsula din fibre de colagen este bine dezvoltată.
4. Fusurile neuro-musculare din mușchii scheletici prezintă formațiuni

alungite paralele cu fibrele musculare, recepționează tensiunea (întinderea) mușchiului. Au structură complexă. Capsula conjunctivă care continuă cu perimizii mușchiului include un grup de fibre musculare (fibrele intrafuzale cu lanț nuclear și fibrele cu bursă nucleară) pe suprafața cărora formează arborizații dendritele neuronilor senzitivii. Fibrele intrafuzale dețin și terminații nervoase motorii.

5. Fusurile neuro-tendinoase din tendoanele mușchilor au structură asemănătoare fusurilor neuro-musculare, doar că capsula include fascicule de fibre de colagen cu terminații nervoase acoperite cu leucocite. Recepționează întinderea tendonului.

Terminațiile neuro-neuronale (sinapsele) sunt formate de extremitatea axonală a unui neuron pe plasmalema dendritelor, corpiilor, sau axonilor altor neuroni. Prin sinapse, unidirecțional, se transmite informația de la neuron la neuron. Terminația axonului lipsită de neurilemă formează o dilatare, în citoplasma căreia se conțin vezicule cu mediator, mitocondrii, reticul endoplasmatic neted, elemente ale citoscheletului. Între plasmalema terminației axonale și plasmalema neuronului, care recepționează informația rămâne un spațiu îngust – *spațiul sau fanta sinaptică*. Plasmalema axonului constituie *membrana presinaptică*, plasmalema neuronului receptor formează *membrana postsinaptică*, ea deține receptori specifici pentru mediatorul din veziculele presinaptice.

Impulsul nervos (unda de depolarizare) ajuns la terminația axonală declanșează exocitoza mediatorului din veziculele presinaptice. Moleculele de mediator interacționează cu receptorii din membrana postsinaptică, provoacă deschiderea canalelor pentru Na^+ – are loc depolarizarea membranei postsinaptice. Deci, excitațiile în sinapsele chimice se transmit unidirecțional – de la membrana presinaptică la cea postsinaptică. După transmiterea sinaptică mediatorul din fanta sinaptică este scindat de enzime specifice, sau captat de gliocite.

Terminațiile nervoase efectoare sunt formate de terminațiile ramificate ale axonilor neuronilor motori pe plasmalema fibrelor musculare și celulelor secretorii. Structura lor este asemănătoare cu a sinapsei neuro-neuronale. Dacă în sinapsele inter-neuronale mediatorii sunt diferiți, în sinapsele neuro-musculare este doar unul – acetilcolina. În țesutul muscular neted terminațiile neuromusculare sunt de tip “pe traiect”: de-a lungul ra-

mificărilor terminale ale axonului răspândite printre miocite apar dilatări, care conțin vezicule cu mediatori. Impulsul nervos provoacă eliberarea mediatorului, care prin difuziune în substanța intercelulară ajunge la receptorii pe plasmalema miocitelor. Terminațiile nervoase neuro-secretorii sunt formate de axonii neuronilor motori, care străbat membrana bazală a porțiunilor secretorii, formează dilatări terminale cu vezicule cu mediatori pe suprafața celulelor secretorii.

Histogeneza țesutului nervos

Sursa embrionară de dezvoltare a neuronilor și a macrogliei sunt tubul neural și crestele neurale. Celulele neuroepiteliale ale tubului neural sunt celule polipotente. Sub influența factorilor genetici și epigenetici are loc *proliferarea intensă* a acestor celule și diferențierea lor: o parte din neuroepiteliocite se transformă în neuroblaste, alta – în glioblaste. Neuroblastele se maturizează suportând un șir de modificări atât din partea nucleului, cât și a citoplasmei, transformându-se în neuroni. Neuronii tineri formează inițial o singură prelungire citoplasmatică – axonul, apoi vor apărea și dendritele. Treptat are loc *migrarea orientată* a neuronilor, *creșterea direcționată a prelungirilor* citoplasmatică și *instalarea joncțiunilor* interneuronale, senzitive și motorii. Creșterea apofizelor și formarea de noi sinapse continuă și după naștere. Pe parcursul proliferării și diferențierii un număr mare de neuroni mor prin apoptoză, probabil are loc selecția celulelor. Glioblastele proliferază intens și se diferențiază în astrocite, oligodendrocite și ependimocite. Numărul celulelor gliale depășește pe cel al neuronilor de 10 ori.

Celulele microgliei se formează din monocitele sângelui, care migrează în țesutul nervos în proces de dezvoltare, dar și pe parcursul vieții.

10. SISTEMUL NERVOS

Sistemul nervos prezintă totalitatea de organe, țesutul de bază a cărora este țesutul nervos, care asigură reglarea tuturor proceselor vitale ale organismului pe parcursul dezvoltării, creșterii și adaptării la condițiile mediului extern. Din punct de vedere anatomic sistemul nervos, convențional, este împărțit în sistem nervos *central* – encefalul și măduva spinării, și sistem nervos *periferic*, care include ganglionii nervoși, nervii și terminațiile nervoase. În aspect funcțional sistemul nervos este divizat în *somatic*, care inervează tot corpul (în afară de organele interne), asigură legătura cu mediul extern și sistemul nervos *autonom* (vegetativ), care dirijează activitatea organelor interne, mușchilor netezi, secreția glandelor, modulează contracțiile inimii și asigură homeostazia (echilibrul dinamic) mediului intern al organismului.

Sistemul nervos periferic

Nervul. Nervii sunt formați din fascicule de fibre nervoase și învelișuri din țesut conjunctiv. În cadrul nervului fiecare fibră este acoperită cu un strat fin de țesut conjunctiv lax format, în fond, de o rețea de fibre reticulare și substanță amorfă, produse de leucocitele neurilemei – *endonervul*. Fibrele nervoase se asociază în fascicule, care la rândul lor sunt acoperite cu *perinerv* – un strat de țesut conjunctiv lamelar format din celule aplatizate, asemănătoare celor epiteliale, legate între ele cu joncțiuni strânse. Perinervul constituie o barieră între fibrele nervoase și capilarele sanguine din perinerv, impermeabilă pentru celule și macromolecule. Nutriția fibrelor se realizează prin difuziune. Nervul format din mai multe fascicule de fibre este acoperit cu o teacă de țesut conjunctiv fibros dens neordonat, bogat în fibroblaste, cu vase sanguine și limfatice – *epinervul*. Nervii formați din fibre nervoase cu dendritele neuronilor senzitivii se numesc *senzitivii* sau aferenți, cei din fibre cu axonii neuronilor motori – nervi *motori* sau eferenți. Majoritatea nervilor, însă, sunt nervi *micști*, conțin ambele tipuri de fibre.

Ganglionii nervoși (cranieni, spinali sau rahidieni și vegetativi) iau naștere în cursul ontogenezei din crestele neurale și prezintă aglomerări

de corpi ai neuronilor, celule gliale și fibre nervoase, însoțite de țesut conjunctiv.

Ganglionii spinali (sau senzitivi) sunt formațiuni ovoide situate pe rădăcinile posterioare ale măduvei spinării. Conțin corpii neuronilor *senzitivi pseudounipolari*, fiecare din ei înconjurat de un strat de gliocite – celule *mantiniice* sau celule satelit. Neuronii sunt voluminoși, rotunzi, cu nucleu mare cu crom și nucleoli, citoplasmă bogată în substanță cromatofilă. Stratul de celule *mantiniice* cu nucleii rotunzi este acoperit cu țesut conjunctiv, celulele cărora au nucleii alungiți, hiperchromi orientați pe perimetru. Neuronii sunt situați predominant la periferia ganglionului, zona lui profundă conține fascicule de fibre nervoase printre care se întâlnesc și grupuri mici de neuroni. Suprafața ganglionului este acoperită cu capsulă din țesut conjunctiv dens neordonat, continuare a epinervului rădăcinii posterioare. De la capsulă în profunzimea ganglionului pleacă septuri de țesut conjunctiv împreună cu vasele sanguine, care asigură troficitatea țesuturilor lui.

Structura ganglionilor cranieni este similară celor spinali. Ganglionii vegetativi conțin neuroni multipolari cu puțină substanță cromatofilă, gliocitele *mantiniice* deseori nu formează strat complet pe suprafața corpilor neuronilor. Ganglionii vegetativi intramurali (din pereții organelor interne) nu au capsulă proprie, ei sunt înconjurați de țesutul conjunctiv al stromei organului.

Sistemul nervos central

Se dezvoltă din tubul neural și este constituit din două segmente – *encefalul și măduva spinării*. Din canalul tubului neural se formează *ventriculele cerebrale* și canalul *ependimar* (canalul central) al măduvei spinării.

Prin proliferarea, diferențierea, maturizarea celulelor progenitoare ale tubului neural (celulele neuroepiteliale) apar neuronii și celulele macrogliei. Migrarea orientată a neuronilor și formarea fibrelor nervoase rezultă cu formarea celor două substanțe caracteristice organelor centrale ale sistemului nervos – albă și cenușie (albă și cenușie – noțiuni anatomice, macroscopice).

Aspecte generale ale structurii organelor sistemului nervos central

Microscopic în aceste organe deosebim învelișurile conjunctive, substanță cenușie și substanță albă, străbătute de septuri conjunctive fine cu vase sanguine. *Substanța cenușie* își datorează culoarea prezenței corpurilor neuronilor și lipsei mielinei. Substanța cenușie poate fi dispusă la periferia organului, fapt pentru care este numită și *scoarță* (creier, crebrel) sau

este situată în profunzime – în măduva spinării ori nucleii nervoși subcorticali din encefal. În structura substanței cenușii de rând cu corpii neuronilor (motori, de asociație) sunt fibre nervoase amielinice, neuroglia astrocitară protoplasmatică și fibroasă, microglia, oligodendroglia, vase sanguine de calibru mic.

Substanța albă este situată fie în zona centrală a organului, fie la periferia lui. Culoarea albicioasă datorează mielinei fibrelor nervoase mielinice, care aici predomină. În substanța albă se mai află oligodendroglia, neuroglia astrocitară fibroasă, microglia și vase sanguine.

Măduva spinării are aspect de cilindru învelit de meninge și situat în canalul rahidian a coloanei vertebrale. În partea anterioară măduva spinării prezintă o fisură – șanțul ventral, iar în cea posterioară – *septul dorsal*, care împart măduva spinării în două jumătăți simetrice.

Substanța cenușie este situată central, în jurul canalului rahidian, apare în secțiuni transversale în forma literei H sau fluture, la care se deosebesc două *coarne anterioare* scurte și groase și două *coarne posterioare* lungi și subțiri unite prin *porțiunea intermediară* din jurul canalului central. În regiunea toracică și cea lombară ce conturează de fiecare parte *coarnele laterale*. Substanța albă este împărțită de coarnele substanței cenușii în trei perechi de cordoane: *anterioare, laterale și posterioare*.

Neuronii coarnelor anterioare sunt neuronii motori, denumiți și *radiculari*, pentru că axonii lor formează rădăcinile anterioare ale măduvei. Sunt neuroni de talie mare (40-150μm), stelați, multipolari. Acești neuroni sunt concentrați în doi nucleii nervoși: *anterior lateral* și *anterior medial*, mai numeroși în două porțiuni a măduvei – cervicală și lombară.

Neuronii coarnelor posterioare a substanței cenușii formează următorii nucleii nervoși: *substanța spongioasă* (la periferie), apoi *substanța gelatinoasă*, nucleul *propriu* al coarnelor posterioare și nucleul *toracic* (cel mai profund). Neuronii coarnelor posterioare sunt multipolari, stelați, asociativi *interni* (axonul lor nu părăsește substanța cenușie) sau *fasciculari* (axonul trece în substanța albă).

Neuronii coarnelor laterale constituie compartimentul vegetativ al măduvei spinării. Neuronii respectivi au un pericarion oval sau fuziform. Prin dendrite ei stabilesc conexiuni cu colateralele axonale ale neuronilor din coarnele posterioare. Axonii neuronilor vegetativi urmează în coarnele anterioare, unde se alătură axonilor neuronilor motori în cadrul rădăcinilor

anterioare sub denumirea de fibre preganglionare, care se termină în ganglionii prevertebrali și intramurali.

Neuroglia substanței cenușii include ependimocitele, care tapetează canalul măduvei spinării și astrocitele protoplasmatică – răspândite în toată substanța cenușie, mai numeroase în substanța gelatinoasă, oligodendroglia și microglia.

Substanța albă este constituită din fibre nervoase predominant mielice, care se dispun în fascicule în componența cordoanelor anterioare, laterale și posterioare. Neuroglia substanței albe este reprezentată de oligodendrocite, astrocite fibroase și microglie.

Trunchiul cerebral reprezintă o structură de conexiune între măduva spinării și emisferile cerebrale, fiind format din *bulb*, *puntea lui Varoli* și *pedunculii cerebrali*. Și aici, substanța cenușie este localizată central, iar cea albă – periferic.

Histologic structura trunchiului cerebral este asemănătoare cu cea a măduvei spinării. Doi nuclei prezintă aspecte particulare: nucleul negru ce conține în abundență pigment melanic și nucleul roșu constituit din neuroni de talie mijlocie, cu incluziuni abundente de lipofuscină.

Cerebelul reprezintă organul central al echilibrului, coordonării și reglării mișcărilor. El comunică prin intermediul căilor nervoase aferente și eferente cu trunchiul cerebral, emisferile mari, măduva spinării. Suprafața cerebelului prezintă șanțuri profunde, care delimitează lobi și formează în secțiune tabloul caracteristic pentru cerebel „arborile vieții”. Masa principală a cerebelului o constituie substanța cenușie, situată la suprafață și formează scoarța lui. Substanța albă este dispusă profund, în interior, sub formă de fâșii relativ înguste.

Scoarța cerebelului este formată din trei straturi de neuroni: extern – molecular, mediu – ganglionar sau stratul celulelor piriforme și intern – granular.

Stratul molecular conține două tipuri de neuroni: *stelați* și „*cu coșuleț*”. Neuronii cu coșuleț sunt situați în treimea inferioară a stratului molecular, au dimensiuni mici și o formă neregulată a pericarioului. Dendritele acestor neuroni, lungi și subțiri, se ramifică în stratul molecular, iar axonii formează pe corpul celulelor piriforme „coșulețe” caracteristice de fibre nervoase cu numeroase sinapse inhibitoare. Neuronii stelați sunt de două tipuri: *celule stelate mici*, formează sinapse cu dendritele celulelor piriforme. *Celulele stelate mari* au axoni lungi, puternic ramificați. Ramurile

axonilor formează sinapse cu dendritele celulelor piriforme, unele din ele ajung la corpul celulelor piriforme și intră în componența coșulețelor. Celulele stelate și cu coșuleț a stratului molecular reprezintă un sistem unic de neuroni asociativi, care transmit impulsuri nervoase inhibitoare celulelor piriforme.

Stratul ganglionar: Este format din celulele nervoase (neuroni ganglionari Purkinje) dispuse într-un singur rând. Sunt neuroni mari, au corpul în formă de pară cu baza lărgită spre stratul granular. Prelungirile lor dendritice (2-3) bogat ramificate, pătrund în stratul molecular, sunt dispuse numai într-un singur plan, perpendicular axei lobului cerebelului. De la baza acestor celule pornesc axonii, care formează fibrele eferente inhibitoare ale cerebelului. Ei străbat stratul granular, trec în substanța albă și ajung până la nucleii cerebeloși.

Stratul granular este cel mai gros și mai bogat în celule. Neuronii stratului granular au formă de granule cu dimensiuni de 3-4 μm , un pericarion sărac în citoplasmă și un nucleu oval, comparativ masiv. Celula posedă 3-4 dendrite scurte, ce se termină în stratul dat cu ramificări terminale sub formă de gheară de pasăre (grapă). Ele stabilesc contacte sinaptice cu fibrele nervoase aferente mușchiforme, formând o structură denumită "*glomerul cerebelos*". Axonul neuronilor granule este lung, cu traiect ascendent. În stratul molecular el se bifurcă în T, ramurile fiind orientate de-a lungul lobilor cerebelului perpendicular pe arborizațiile dendritelor celulelor piriforme – *fibrele paralele*. Formează numeroase sinapse stimulatoare cu dendritele celulelor ganglionare, cu ale celulelor cu coșuleț și celor stelate pe distanțe mari. Un alt tip de celule în stratul granular sunt neuronii *stelați cu axon scurt* și *cu axon lung*. Neuronii cu axon scurt sunt localizați în apropierea stratului ganglionar, dendritele lor se răspândesc în stratul molecular și formează sinapse cu ramificările axonilor celulelor granule. Axonii în stratul granular formează sinapse inhibitoare pe dendritele neuronilor granule în preajma glomerulilor cerebelari. Excitațiile celulelor stelate blochează transmiterea impulsurilor venite prin fibrele nervoase mușchiforme.

Axonii celulelor nervoase stelate cu axon lung realizează conexiuni cu alte arii ale scoarței cerebelului. Al 3-lea tip de celule sunt neuronii *fuziformi orizontali*. Au un pericarion mic, alungit, de la care în ambele părți pleacă dendrite orizontale lungi, ce se termină în stratul ganglionar și granular. Axonii acestor celule urmează în substanța albă.

Fibrele aferente, care pătrund în cerebel, sunt reprezentate prin două tipuri: *muşchiforme* și *agățătoare*.

Fibrele nervoase mușchiforme din substanța albă trec în stratul granular al cortexului și se ramifică. Fiecare fibră trimite aproximativ 40 de ramuri la tot atâția glomeruli cerebeloși. Au acțiune excitatoare asupra neuronilor granule.

Fibrele agățătoare formează numeroase ramificări, care, ca lianele se răspândesc pe corpii și dendritele neuronilor piriformi, formând multiple sinapse stimulative.

Scoarța cerebelului conține diferite elemente gliale. Astrocitele protoplasmice și fibroase formează membrane perivasculare. Oligodendroglia este prezentă în toate straturile, predominant în stratul granular. În stratul ganglionar sunt prezente celule gliale cu nuclee întunecate, prelungirile cărora formează fibrele gliale ale stratului molecular, care susțin ramificările dendritelor celulelor piriforme. Celulele microgliei se întâlnesc în toate straturile.

Encefalul

Emisferele encefalului sunt formate din *substanță cenușie* și *substanță albă*. Substanța cenușie (majoritatea) este dispusă la suprafață și formează *scoarța cerebrală*. În profunzimea emisferelor substanța cenușie formează *nucleii nervoși subcorticali*.

Scoarța cerebrală este reprezentată de un strat de substanță cenușie cu o grosime de 3-5 mm. Numeroase șanțuri și circumvoluțiuni sporesc considerabil suprafața ei. Scoarța cerebrală constituie sediul analizei și sintezei informației, formării senzațiilor, dirijării mișcărilor voluntare, învățării și memoriei. Diferite sectoare ale scoarței cerebrale se deosebesc prin particularități de dispunere și componență celulară (citoarhitectonica), de aranjament a fibrelor nervoase (micloarhitectonica) și prin rolul funcțional.

Citoarhitectonica scoarței cerebrale. Neuronii scoarței formează șase straturi: de la suprafață – molecular, granular extern, piramidal extern, granular intern, piramidal intern (ganglionar) și stratul celulelor polimorfe.

Stratul molecular conține puțini neuroni mici, fuziformi. Axonii lor se răspândesc paralel suprafeței creierului.

Granular extern conține numeroase celule mici de asociație, cu formă ovală, colțuroasă sau piramidală și celule stelate. Dendritele acestor celule se ridică în stratul molecular, axonii pleacă în substanța albă, sau rămân în stratul molecular.

Piramidal extern este cel mai bine dezvoltat strat din scoarță. Dimensiunile neuronilor piramidali ating 10-40 μm . De la vârful celei piramidale pleacă în stratul molecular dendrita principală. Axonul pleacă de la baza celei – la celulele mici el rămâne în limita scoarței, iar cei, ce aparțin celulelor piramidale mari, formează fibre mielinice asociative sau comisurale, care pleacă în substanța albă.

Stratul granular intern în unele zone și câmpuri este dezvoltat bine (zona optică) – asemenea scoarță ce numește de *tip granular*. În alte arii el este slab dezvoltat sau lipsește – scoarța este numită de *tip agranular*. Conține celule mici, stelate și un număr mare de fibre horizontale.

Stratul ganglionar este format din celule piramidale gigante (ating înălțimea de 120 și lățimea la bază de 80 μm). Au fost descrise prima dată de anatomistul kievlean Betz și îi poartă numele. Sunt bogate în substanța cromatofilă, au nucleu voluminos eucrom. Axonii acestor celule formează partea principală a tractului cortico-spinal, cortico-cerebelar și cortico-nuclear, terminându-se cu sinapse pe celulele nucleilor motorii (tractul piramidal).

Stratul celulelor polimorfe este format din neuroni de diferite forme, predomină celule fuziforme. Zona externă a acestui strat conține celule mai mari. Axonii celulelor acestui strat pleacă în substanța albă în componența căilor eferente ale creierului. Dendritele lor ating stratul molecular.

În aspect microscopic neuronii formează straturi „pe orizontală”, funcțional, însă, ei se cooperează prin legături sinaptice „pe verticală”. Astfel a apărut noțiunea de *modul* al scoarței cerebrale. Modulul prezintă o coloană imaginară cu diametrul cca 300 μm formată din neuronii tuturor straturilor asociați unei fibre cortico-corticale și a două fibre aferente talamo-corticale. Se presupune, că scoarța conține cca 3 milioane moduli.

Mieloarhitectonica (dispoziția fibrelor nervoase) encefalului. În encefal deosebim trei tipuri de fibre nervoase: a) *fibre de proiecție* – realizează conexiuni între cortex și nucleii nervoși subcorticali; b) *fibre de asociație* – leagă diferite arii corticale ale aceași emisfere; c) *fibre comisurale* – conectează zone corespondente din cele două emisfere.

Din toată varietatea reacțiilor de răspuns inițiate de impulsul neuronilor senzitivii sau a neuronilor scoarței, numai contracția mușchilor scheletici se află sub controlul voinței. Compartimentul sistemului nervos, care cuprinde căile senzoriale, centrii și căile de transmitere a răspunsurilor motorii voluntare corespunzătoare, este cunoscut ca *sistem nervos somatic*.

Toate celelalte reacții sunt reglate autonom, fără controlul voinței noastre. Compartimentul care asigură inervația eferentă a sistemului circulator, glandelor, mușchilor netezi și a viscerelor este numit generic *sistem nervos autonom sau vegetativ*. La rândul lui sistemul vegetativ se împarte în *simpatic* și *parasimpatic*. Fiecare din ele includ structuri centrale (în regiunea hipotalamică a encefalului și în măduva spinării) și periferice – ganglioni nervoși vegetativi, fibre nervoase și terminații efectoare vegetative.

Meningele sunt membranele din țesut conjunctiv, care acoperă encefalul și măduva spinării. Pornind de la exterior meningele este reprezentat de *dura mater*, *arahnoida* și *pia mater*. Arahnoida și pia mater formează un complex structural numit *leptomeninge*.

Dura mater – meningele extern, alcătuit din țesut conjunctiv dens, care continuă cu periostul cutiei craniene, iar în canalul vertebral este separat de peretele osos prin *spațiul peridural*. Acest spațiu conține vene cu pereți subțiri, țesut conjunctiv lax și țesut adipos. Fața internă a dura mater a encefalului, iar a măduvei și cea externă, sunt acoperite cu epiteliu pavimentos de origine mezenchimală. Între dura mater și arahnoidă există *spațiul subdural*.

Arahnoida are două componente: un strat ce vine în contact cu dura mater și o rețea de trabeculi, care îl leagă cu pia mater. Între trabeculi se formează *spațiile subarahnoidale*, umplute cu lichid cefalorahidian și complet izolate de spațiul subdural. Arahnoida este lipsită de vase sanguine, suprafețele ei sunt acoperite de epiteliu scuamos, asemănător cu cel al dura mater.

Pia mater conține numeroase vase sanguine și aderă la țesutul nervos, dar este separat de celulele și fibrele nervoase de o membrană limitantă, formată de piciorușele astrocitelor. Pia mater urmează toate neregularitățile SNC pătrunde în șanțuri și în profunzimea țesutului nervos împreună cu vasele sanguine până la ramificarea lor în capilare.

Plexurile coroide constau din invaginații sub formă de pliuri sau de deget de mână ale pia mater în ventriculele creierului. Plexurile coroide sunt alcătuite din țesut conjunctiv al pia mater, acoperit de epiteliocite cuboide sau cilindrice de origine endodermală, cu numeroși microvili neregulați la polul apical. Citoplasma epiteliocitelor este bogată în mitocondrii. Celulele epiteliale ale plexurilor coroide, endoteliocitele capilarelor și membrana lor bazală formează *bariera sânge-lichid cefalorahidian*. Funcția plexurilor coroide este formarea și menținerea homeostaziei lichidului cefalorahidian.

11. SISTEMUL SENZORIAL. ORGANELE DE SIMȚ

Sistemul senzorial prezintă totalitatea de organe și structuri care asigură recepția, transformarea și codificarea energiei externe sau interne în impulsuri nervoase, transmiterea lor în centrele subcorticale și corticale ale creierului, analiza informației și formarea (sinteza) senzațiilor subiective.

Sistemul senzorial este format din analizorii mediului extern și intern, care asigură adaptarea organismului la condițiile concrete.

În cadrul fiecărui analizor deosebim:

- segmentul periferic – terminație nervoasă senzitivă sau organ cu celule senzoriale;
- segmentul intermediar – calea nervoasă de conducere;
- segmentul central – porțiune specializată a scoarței cerebrale.

Segmentul periferic al analizorului deține receptori – structuri care transformă diferite forme de energie în impuls nervos. În funcție de forma energiei recepționate și transformate în impuls nervos deosebim:

- mecanoreceptori – auzul, echilibrul, tactili, proprioreceptori, baroreceptori;
- chemoreceptori – gustativ, olfactiv, interoreceptori vaselor sanguine;
- fotoreceptori – retina ochiului;
- termoreceptori – în piele, organele interne;
- receptori de durere.

În funcție de sursa de energie deosebim intero- (din mediul intern) și exteroreceptori (din mediul extern).

Organele de simț sunt formațiuni anatomice, care dețin receptori. Deosebim trei tipuri de organe de simț:

tip I – structurile receptoare sunt reprezentate de neuroni modificați (retina ochiului, organul olfactiv);

tip II – structurile receptoare sunt reprezentate de celule epiteliale modificate – epiteliul senzorial (organele auzului, al echilibrului, gustativ);

tip III – structuri cu organizare anatomică neexprimată (proprioreceptori, receptori pielii, a organelor interne – terminații nervoase libere, neliberate încapsulate și încapsulate).

ORGANUL VEDERII

Organul vederii este reprezentat de *globul ocular* și *anexele ochiului*.

Organul văzului este situat în orbitele craniului. În globul ocular lumina trece prin corneea, traversează mediile interne ale ochiului și se focalizează pe retină, unde celulele specializate recepționează și codifică informația (imaginea) pentru a o transmite în creier prin nervii optici. Ochiul posedă *mușchi intrinseci* (interni) care ajustează apertura irisului și modifică curbura cristalinului asigurând imaginea clară pe retină. *Mușchii extrinseci* (externi) ai ochiului sunt atașați la suprafața globului, rotindu-l spre a schimba câmpul de vedere. Suprafața anterioară a ochiului este irigată de lichidul lacrimal secretat de *glandele lacrimale*.

Pleoapele superioară și inferioară acoperă și protejează suprafața anterioară a ochiului.

Globul ocular este alcătuit din trei tunici: externă – *fibroasă*, medie – *vasculară*, internă – *retina*.

Tunica fibroasă include *sclera* și *corneea* ochiului. Partea anterioară a tunicii fibroase (cca 1/6 parte din ea) este transparentă și numită corneea.

Tunica vasculară (uveea) formează *coroidea* pigmentată, *corpul ciliar* și *irisul*.

Retina ochiului este tunica internă formată din câteva straturi de neuroni și care conține celulele fotoreceptoare, responsabile de generarea impulsurilor transmise prin nervii optici spre creier.

Tunica fibroasă. Este tunica externă a globului ocular, constituită din scleră (posterior) și corneea (anterior).

Sclera prezintă un strat de țesut conjunctiv fibros dens ordonat, care asigură protecția structurilor interne, menține forma și dimensiunile globului ocular și servește ca loc de inserție pentru mușchii extrinseci. Este relativ avasculară și constituie cca 5/6 din suprafața globului, are culoare albicioasă. Este alcătuită din fascicule intersectate de fibre de collagen, aranjate paralel cu suprafața globului. Suprafața externă a sclerei servește pentru inserția mușchilor extrinseci și este lax atașată prin fibre subțiri de collagen de țesutul conjunctiv lax care umple orbita (*capsula Tenon*). Spațiul dintre scleră și capsula Tenon permite globului de a se roti liber pentru a schimba câmpul de vedere.

Corneea, partea anterioară a tunicii fibroase, este transparentă și avasculară. Zona de joncțiune a corneei cu sclera se numește *limb*. Țesuturile corneei se nutresc din vasele sanguine ale limbului prin difuziune. Corneea

este alcătuită din 5 straturi: *epiteliul anterior* al corneei, *membrana limitantă anterioară*, *substanța proprie* a corneei (stroma), *membrana limitantă posterioară* și *epiteliul posterior*.

Epiteliul anterior al corneei este stratificat pavimentos necornificat, format din 5-6 rânduri de celule. Celulele stratului superficial formează microvilozități scurte care rețin umezeala, împiedicând uscarea (deshidratarea) corneei și menținerea transparenței ei. Epiteliul anterior al corneei conține numeroase terminații nervoase senzitive și are capacitate înaltă de regenerare.

Membrana limitantă anterioară (Bowman) prezintă un strat omogen acelular (7-12 μm) format din fibre de colagen tip IV intersectate, aranjate compact și substanță intercelulară amorfă. Funcția acestei membrane este menținerea formei, stabilității și întinderii corneei.

Substanța proprie (stroma) a corneei este cea mai groasă structură, formată din multe straturi de fascicule de fibre de colagen aranjate sub un unghi de 90° unul față de altul și paralel cu suprafața. Printre fibre sunt situate fibroblaste aplatizate incluse în substanța glicoproteică amorfă, bogată în condroitinsulfat. În zona limbului există o rețea de spații, care comunică cu camera anterioară (*spațiile Fontana*), tapetate cu endoteliu și care confluează și formează un canal comun (*canalul Schlemm*) ce drenează fluidul din camera anterioară în sistemul venos.

Membrana limitantă posterioară (Descemet) este o membrană bazală groasă (5-10 μm) pe care este așternut epiteliul posterior. Epiteliul posterior (endoteliul) tapetează suprafața posterioară a corneei, reprezintă un epiteliu simplu pavimentos, celulele căruia conțin numeroase vezicule de pinocitoză. Celulele lui resorb permanent lichidul din stroma corneei și contribuie la menținerea transparenței ei.

Diferite afecțiuni ale corneei – traume, arsuri, dereglări metabolice, acțiunea razelor ultraviolete – pot conduce la pierderea transparenței corneei cu dezvoltarea leucomului.

Tunica vasculară. Este tunica medie a globului, ale cărei 3/4 posterioare constituie *coroida*, anterior formează *corpul ciliar* și *irisul*.

Coroida este tunica puternic vascularizată și pigmentată a globului ocular, este lax atașată de tunica fibroasă. Țesutul conjunctiv lax al coroidei conține un număr mare de melanocite. Coroida este constituită din 4 straturi: de la exterior spre interior - *supravascular*, *vascular*, *coriocal-*

pilar și complexul bazal. Stratul supravascular este format din țesut fibros fără vase sanguine. Stratul vascular conține o rețea de vase sanguine, printre care predomină vene largi. Stratul coriocardial deține o rețea de capilare sanguine fenestrate și asigură nutriția retinei, de care este separat prin complexul bazal. Complexul bazal (membrana Bruch) este o structură hialină (sticloasă) cu grosimea uniformă de 1-2 μm , care se extinde de la discul optic al globului până la limitele anterioare ale retinei optice. Este alcătuit dintr-un miez de fibre elastice acoperit de fibre de colagen și mărginit – dintr-o parte de membrana bazală a endoteliului capilarelor – de altă parte de membrana bazală a epitelului pigmentar al retinei. Constituie o barieră între sânge și țesutul nervos al retinei.

Corpul ciliar este parte a tunicii vasculare, situat în partea anterioară a globului, la nivelul limbului, înconjoară complet cristalinul. Are formă triunghiulară (în secțiune) și e alcătuit din țesut conjunctiv lax, bogat în fibre elastice, melanocite, vase sanguine și deține *mușchiul ciliar*. Suprafața internă a lui este tapetată cu două straturi de celule – stratul profund columnar bogat în melanină și cel superficial columnar simplu nepigmentat. De la perimetrul intern al corpului ciliar pornesc cca 70 expansiuni radiale – *procesele ciliare*. Miezul fiecărui proces este format din țesut conjunctiv lax cu multe capilare sanguine fenestrate. Suprafața proceselor e acoperită cu două straturi de celule epiteliale – intern pigmentat și extern nepigmentat. Celulele epiteliale transportă componente din plasma sanguină în camera posterioară, astfel formându-se umoarea apoasă a ochiului.

De la procesele ciliare spre capsula cristalinului pornesc fibre fine de colagen, care se inseră pe capsula cristalinului la ecuatorul lui. Aceste fibre constituie *zonula*, sau *ligamentul suspensor* al cristalinului.

Mușchiul ciliar este format din trei grupuri de fascicule de miocite netede atașate de scleră și corpul ciliar în așa fel, încât contracția lui întinde corpul ciliar și relaxează ligamentul suspensor al cristalinului, ultimul obținând o formă mai convexă (bombată) ajustând ochiul la vederea clară a obiectelor apropiate. Relaxarea mușchiului rezultă cu întinderea fibrelor ligamentului, cristalinul se aplatizează, vederea clară se instalează la obiectele îndepărtate. Acest proces este cunoscut ca *acomodare*.

Umoarea apoasă a ochiului este un fluid format de celulele epiteliale care acoperă procesele ciliare, este asemănător plasmei sanguine, dar conține mai puține proteine. El este secretat în camera posterioară a ochiului, se scurge în camera anterioară prin spațiul dintre cristalin și iris. Acu-

mulându-se în camera anterioară pătrunde prin spațiile Fontana în canalul Schlemm și de aici în sistemul venos.

Obstrucționarea drenajului umorii apoase din camerele ochiului conduce la creșterea presiunii intraoculare – stare cunoscută ca glaucom.

Irisul este cea mai anterioară extensiune a tunicii vasculare, are formă de inel și separă camera anterioară a ochiului de cea posterioară. Acoperă incomplet suprafața anterioară a cristalinului, formând un orificiu ajustabil – *pupila*. Peretele este alcătuit din țesut conjunctiv lax, bogat în vase sanguine, conține numeroase melanocite și fibroblaste. Suprafața anterioară a irisului este acoperită cu un strat incomplet de celule pigmentare și fibroblaste. Suprafața posterioară a irisului este acoperită cu epiteliu bistratificat cu celule pigmentare care împiedică pătrunderea luminii în interiorul ochiului, decât prin pupilă.

Culoarea ochiului depinde de numărul de melanocite și cantitatea de melanină din stroma irisului: dacă melanocite sunt puține – ochii sunt albaștri; creșterea conținutului de melanină face culoarea mai închisă (căprui, negri). La albișoși culoarea ochilor este roșie – se demască culoarea sângelui din vasele sanguine ale irisului.

Irisul deține doi mușchi intrinseci – *mușchiul constrictor* și *cel dilatator al pupilei*. Mușchiul constrictor este format din fascicule de miocite aranjate concentric în jurul orificiului pupilei, la contracția lui, stimulată de nervii parasimpatici, pupila se îngustează și cantitatea de lumină care pătrunde în ochi scade. Mușchiul dilatator al pupilei este format din fascicule de miocite cu orientare radială – de la periferia irisului spre pupilă, contracția lui, stimulată de nervii simpatici, duce la dilatarea pupilei. Astfel are loc *adaptarea* ochiului la condițiile de iluminare.

Cristalinul, sau lentila ochiului, este o structură biconvexă, transparentă, flexibilă, situată imediat după iris. Poziția lui este menținută de fibrele zonulei, care pornesc de la procesele ciliare și se inseră pe capsula cristalinului la ecuatorul lui. Cristalinul include trei componente: *capsula*, *epiteliul subcapsular* și *fibrele* cristalinului. Capsula cristalinului este un înveliș gros (10-20 μm), bogat în carbohidrați, care acoperă epiteliul cristalinului. Este de fapt membrana bazală, formată de celulele epiteliului anterior al cristalinului. Epiteliul subcapsular este localizat doar pe suprafața

anterioară a cristalinului, constă dintr-un singur strat de celule cuboide, care comunică între ele prin joncțiuni de tip nexus. Celulele epiteliului interdigitează cu fibrele cristaline, îndeosebi la ecuator, unde epiteliocitele devin alungite. Fibrele cristalinelui reprezintă celule alungite subțiri și înalt diferențiate, care conțin proteine numite *cristaline*. Se diferențiază din epiteliul subcapsular din zona ecuatorului. În centrul cristalinului fibrele mature sunt lipsite de nucleu și organite. La vârsta fragedă are loc formarea de noi fibre, însă această funcție scade odată cu vârsta.

Cataracta este o afecțiune prin opacifiere a cristalinului. Văzul începe să scadă, în fibrele cristaline se acumulează pigment și alte substanțe, înrăutățind și mai mult vederea.

Corpul vitros prezintă un gel refractiv (parte a aparatului dioptric) care umple cavitatea globului ocular posterior de cristalin. Este compus din apă (99%), colagen, acid hialuronic și proteina vitreina. Colagenul, acidul hialuronic și vitreina sunt secretate de puținele celule situate la periferia corpului vitros.

Retina ochiului – este tunica lui internă responsabilă de fotorecepție. Se dezvoltă inițial ca veziculă optică din prosencefal, apoi prin invaginare formează cupa optică din două straturi. Stratul extern v-a da naștere stratului pigmentar, iar cel intern – retinei neuronale. Tijă cupei se dezvoltă în nerv optic. Astfel retina este formată dintr-un strat pigmentar, câteva straturi de neuroni și celule gliale. Straturile retinei (de la exterior spre interior): 1 – *epiteliul pigmentar*; 2 – *fotosenzorial*; 3 – *membrana limitantă externă*; 4 – *nuclear extern*; 5 – *plexiform extern*; 6 – *nuclear intern*; 7 – *plexiform intern*; 8 – *ganglionar*; 9 – *stratul fibrelor nervoase* și 10 – *membrana limitantă internă*.

1. *Epiteliul pigmentar* constă dintr-un strat de celule columnare pe membrana bazală strâns atașate de membrana Bruch (complexul bazal) al coroidiei. Celulele epiteliului posedă invaginări a plasmalemei polului bazal cu mitocondrii, ceea ce dovedește participarea lor la transportul de ioni, citoplasma conține reticul endoplasmatic neted și numeroase granule de melanină atât perinuclear, cât și în polul apical. Suprafețele laterale ale celulelor formează zonule de aderență și de ocludență, desmozomi și nexusuri. Polul apical formează microvili și expansiuni cilindrice lungi printre conurile și bastonașele stratului fotosenzorial. Melanina sintetizată

de celulele pigmentare și deplasată în prelungirile citoplasmice apicale absoarbe lumina, protejând astfel conurile și bastonașele de supraexcitare. Celulele pigmentare participă de asemenea la esterificarea și transportul vitaminei A către conuri și bastonașe (necesară pentru formarea pigmentilor vizuali), fagocitează discurile uzate din segmentele externe ale celulelor fotosenzoriale.

2. *Stratul fotosenzorial* – este format din *conurile* și *bastonașele* celulelor fotosenzoriale. Celulele fotosenzoriale sunt neuroni bipolari modifi-cați la care deosebim: dendrita în formă de con sau bastonaș alcătuită din *segmentul extern* și *segmentul intern* legate printr-un *cil*, *corpul celulei* (pericarionul) și regiunea sinaptică – *axonul* neuronului, care formează si-napse cu dendritele neuronilor bipolari. Segmentele externe ale celulelor fotosenzoriale conțin un număr mare de *discuri* (în bastonașe) sau *semidis-curi* (în conuri) membranare în care se află pigmentii vizuali *rodopsina* (în bastonașe) și *iodopsina* (în conuri).

Celulele cu bastonaș – cca 120 mln în fiecare retină, asigură *vederea crepusculară* (de amurg), negru-alb. Pigmentul vizual rodopsina constă din proteine transmembranare – opsine, legate cu retinolul – forma alchidică a vitaminei A. La acțiunea luminii de intensitate slabă pigmentul disociază, ionii de calciu din discuri difuzează în citoplasmă, canalele ionice de so-diu se închid, plasmalema segmentului extern se hiperpolarizează – apare potențialul de recepție, care se transformă în potențial de acțiune (impuls nervos) și este transmis prin axon neuronului bipolar.

Celulele cu con – cca 6 mln în fiecare retină, asigură *vederea diurnă*, cromatică. Semidiscurile segmentului extern conțin pigmentul iodopsina. Există conuri sensibile preponderent la roșu, altele – la verde sau albastru. Segmentul intern conține o zonă – elipsoidul, constituit din o picătură lipi-dică înconjurată compact de numeroase mitocondrii.

3. *Membrana limitantă externă* – este formată de prelungirile citoplas-matice ale celulelor gliale (Müller) la nivelul conurilor și bastonașelor. Formează o membrană specializată cu joncțiuni zonulă de aderență între gliocite și segmentele fotosenzoriale.

4. *Stratul nuclear extern* – este format de corpurile celulelor fotosen-zoriale.

5. *Stratul plexiform extern* – zona unde formează sinapse axonii neuro-nilor fotosenzoriali cu dendritele neuronilor bipolari.

6. *Stratul nuclear intern* – este format din corpii celulelor *bipolare*,

neuronilor *amacrini* și *orizontali*. De asemenea în acest strat sunt și corpii celulelor *gliale* Müller prelungirile citoplasmaticice ale cărora formează membranele limitante externă și internă a retinei. Celulele orizontale și amacrine fac legături interneuronale pe orizontală.

7. *Stratul plexiform intern* – este zona unde formează sinapse axonii neuronilor bipolari cu dendritele neuronilor ganglionari.

8. *Stratul ganglionar* – este format din corpii neuronilor ganglionari, care sunt ultimii în rețeaua neuronală a retinei.

9. *Stratul fibrelor nervoase* – este format din axonii neuronilor ganglionari care converg radial, străbat peretele globului ocular și formează nervul optic. Zona unde axonii formează nervul optic este "*pata oarbă*" a retinei, lipsită de celule fotosenzoriale.

10. *Membrana limitantă internă* – este formată de prelungirile citoplasmaticice ale celulelor gliale, separă retina neuronală de corpul vitros.

În retină există o zonă – *fovea*, sau *pata galbenă*, unde în stratul fotosenzorial sunt doar conuri, însăși retina este mai subțire, aici acuitatea vederii este cea mai înaltă.

În aspect funcțional la organul văzului deosebim câteva complexe. Retina prezintă *aparatură fotoreceptor* al ochiului. Corneea ochiului, umoarea apoasă, cristalinul și corpul vitros formează *aparatură refractar* (dioptric) al ochiului. Corpul ciliar cu mușchiul ciliar, zonula și cristalinul constituie *aparatură de acomodare* al ochiului. Irisul cu mușchii constrictor și dilator al pupilei și epiteliul pigmentar al retinei formează *aparatură de adaptare* a ochiului la condițiile de iluminare.

Structurile anexe ale ochiului

Conjunctiva este tunica mucoasă, care tapetează suprafața posterioară a pleoapelor și se reflectă pe suprafața anterioară a globului ocular până la nivelul corneei; este acoperită cu epiteliu stratificat columnar cu multe mucocite, urmat de lama proprie din țesut conjunctiv lax, bogat în vase sanguine.

Pleoapele – plici acoperite la exterior cu piele, conțin *plăci tarsale* din țesut fibroelastic dens, mușchii orbicular și levator al pleoapei și trei tipuri de glande: *meibomiane*, *glandele Moll* și *glandele Zeis*. Glandele meibomiane sunt sebacee, secretul lor formează o peliculă pe suprafața conjunctivei și a corneei, care împiedică evaporarea rapidă a lichidului lacrimal. Glandele Zeis sunt sebacee modificate, asociate foliculilor piloși ale genelor. Glandele Moll sunt glande sudoripare.

Aparatul lacrimal – constă din *glandele lacrimale, canaliculii lacrimali, sacul lacrimal și canalul nazo-lacrimal*. Glandele lacrimale sunt compuse tubulo-alveolare, porțiunile secretoare conțin celule mio-epiteliale. Lichidul lacrimal constă din apă, săruri minerale și lizozim – o substanță antibacteriană. Lacrimile protejează corneea și mențin transparența ei.

Embriogeneza

Retina ochiului are origine neurală – din peretele veziculei cefalice anterioare cu formarea veziculei optice, apoi a cupei optice. Din peretele intern al cupei se dezvoltă retina neurală, din cel extern – stratul pigmentar. Cristalinul, epitelul anterior al corneei și epitelul conjunctivei se dezvoltă din ectoderm, celelalte structuri – din mezenchim.

APARATUL VESTIBULO-COHLEAR

Aparatul vestibulo-cohlear este format din structurile urechii interne: *organul echilibrului* – sacula și utricula cu maculele lor, ducturile semicirculare cu crestele ampulare și *organul auzului* – ductul cohlear cu organul Corti. Funcțiile – recepția stimulilor care asigură echilibrul și auzul.

Organul auzului

Urechea este constituită din trei compartimente: urechea externă, medie și internă.

Urechea externă e reprezentată de *pavilionul urechii, ductul auditiv extern și membrana timpanică*.

Pavilionul urechii – o placă iregulată de cartilaj elastic, acoperită pe ambele părți cu piele.

Ductul auditiv extern – este situat în osul temporal, tapetat cu epiteliu stratificat ca continuare a pielii, în derm – foliculi piloși, glande sebacee și glande ceruminoase.

Membrana timpanică – delimitează ductul auditiv de urechea medie, este formată dintr-o lamă de fibre de colagen și elastice cu fibroblaste, acoperită la exterior cu un strat fin de epiderm și la interior cu epiteliu simplu cuboid, care continuă cu epitelul ce tapetează urechea medie.

Urechea medie – prezintă o cavitate în osul temporal, care comunică cu nazofaringele prin *tuba auditivă*. Este tapetată cu epiteliu simplu scuamos. În tuba auditivă epitelul este columnar ciliat. În peretele medial al cavității sunt două orificii – *fereastra ovală și fereastra rotundă*. Membrana timpanică este conectată cu fereastra ovală prin oscioarele auditive – *ciocănașul, nicovala și stapeza*. Oscioarele formează articulații sinoviale, sunt acoperite cu epiteliu simplu scuamos.

Urechea internă – este formată din labirintul osos din piramida osului temporal, în care este situat labirintul membranos.

Labirintul osos are o cavitate centrală – *vestibulul*, care conține două vezicule membranoase comunicante – *utrícula* și *sacula*. De la vestibul pornesc trei *canale semicirculare*, care dețin ducturile semicirculare membranoase. La fel, cu sacula vestibulului comunică *cochleea* (melcul), care conține ductul cochlear. Labirintul osos are periostul tapetat cu epiteliu simplu pavimentos și conține *perilimfa* – un lichid asemănător plasmei sanguine, dar sărac în proteine.

Labirintul membranos este o continuitate de cavități tapetate cu epiteliu de origine ectodermală, derivat din veziculele auditive dezvoltate din ectoderm de ambele părți ale capului embrionului. Acest epiteliu invaginează în țesutul conjunctiv și apoi în țesutul osos în proces de formare. Epiteliul tapetează utrícula și sacula vestibulului, ducturile semicirculare, care pornesc de la utrícula și ductul cochlear ce pornește de la saculă.

Labirintul membranos conține *endolimfa* – la fel săracă în proteine și ioni de sodiu, dar bogată în ioni de potasiu.

Peretele labirintului membranos prezintă un strat subțire de țesut fibros tapetat cu epiteliu simplu scuamos. Peretele labirintului membranos pe tot traiectul lui aderă parțial la periostul bogat în vase sanguine.

Organul echilibrului este constituit din *maculele* saculei și utriculei și *crestele ampulare* ale ducturilor semicirculare.

Pe peretele saculei și utriculei se află două zone cu epiteliu specializat – *maculele*, funcția cărora este recepția gravitației, accelerației liniare și vibrației. Ele conțin celule senzoriale, pe plasmalema cărora formează sinapse dendritele neuronilor ganglionului vestibular. Macula saculei este situată pe fundul veziculei, iar macula utriculei – pe peretele lateral, perpendicular față de macula saculei. Structura histologică este asemănătoare în ambele macule: se conțin două varietăți de celule – *senzoriale* și de *susținere*, terminații nervoase senzitive și motorii. Celulele senzoriale (se mai numesc pilomotorii) au câte 40–80 stereocili lungi, rigizi și câte un cil (kinocilul). Deosebim celulele pilomotorii de *tip I* – au baza lărgită, cele de *tip II* – sunt prismatice. Ambele celule au pe suprafața lor terminații senzitive, dar și eferente, care, probabil, sunt inhibitoare. Celulele de susținere prismatice, cu microvilozități la polul apical, sunt dispuse între celulele senzoriale, au funcție de protecție, nutriție, creează micromediu favorabil pentru buna funcționare a celulelor senzitive. Fiecare maculă este

acoperită cu un strat gros glicoproteic – *membrana otolitică*, secretat de celulele de susținere, la suprafața căruia se află cristale de carbonat de calciu – *otolite*, sau *statoconii*. Sub influența forței de gravitație și a inerției statoconilor, în dependență de poziția corpului și a capului, sau la mișcări liniare sunt excitate celulele senzoriale. Excitațiile sunt preluate de fibrele nervoase senzitive (dendritele neuronilor ganglionului vestibular) și transmise în creier, unde se formează senzația de poziție a corpului sau capului, cât și de accelerație liniară și vibrație.

Ducturile semicirculare. Aria receptoare a ductului este porțiunea lărgită – ampula, epiteliul căreia formează *crestele ampulare*, funcția cărora este recepția accelerației unghiulare. Axa crestei ampulare este perpendiculară pe axa ductului. Componenta celulară a crestei este similară cu cea a maculei. Epiteliul crestei este acoperit cu strat glicoproteic – *cupula crestei*, dar fără otoliți. Mișcările de rotație ale corpului sau ale capului provoacă mișcarea endolimfei din duct, înclinarea cupulei și excitarea celulelor pilomotorii. Excitațiile sunt preluate de dendritele neuronilor ganglionului vestibular și transmise în creier, unde se formează senzația de accelerație unghiulară.

Organul auditiv (Corti) este situat în ductul cohlear. Cohelea (melcul) prezintă un canal osos răsucit, cu lungimea de 35 mm și care face două rotații și jumătate în jurul axei lui – *modiolusului*. Modiolusul conține o cavitate – *canalul spiral* cu vase sanguine și *ganglionul spiral*. Extensiunea peretelui osos din partea modiolusului în cavitatea canalului formează *lama osoasă spirală*.

Ductul cohlear sau melcul membranos – divide canalul osos al melcului în trei rampe: *vestibulară*, *medie (cohleară)* și *timpanică*. Ductul cohlear conține endolimfă și se termină orb la vârful melcului osos. Celelalte două rampe conțin perilimfă și comunică la vârful melcului printr-un orificiu – *helicotrema*. Rampa vestibulară începe la fereastra ovală, rampa timpanică se termină la fereastra rotundă ale urechii medii. *Membrana vestibulară* (Reissner), formată din două straturi de epiteliu scuamos, care tapetează corespunzător rampa vestibulară și cea medie, desparte aceste rampe. Peretele lateral al ductului cohlear este format de *stria vasculară* – un epiteliu dotat cu vase sanguine. Celulele striei vasculare au striație bazală, ceea ce indică funcția lor de transport de ioni și apă. Aceste celule sunt responsabile de formarea endolimfei. Ductul cohlear este separat de rampa timpanică prin *membrana bazilară*, care se întinde de la creasta spi-

rală spre peretele lateral al canalului osos acoperit cu *ligamentul spiral* – o îngroșare a periostului. Membrana bazilară este formată din fibre subțiri de colagen aranjate similar corzilor unei harpe. La baza melcului fibrele sunt mai scurte, la vârf – mai lungi. Pe membrana bazilară este situat *organul auditiv (Corti)* cu celule senzoriale pilomotorii sensibile la oscilațiile perilimfei provocate de undele sonore de diferită frecvență. Celulele pilomotorii interne, de tip I (cu baza lărgită) formează un singur rând de la bază până la vârful membranei bazilare (cca 3500 celule), fiecare deține câte 30–60 stereocili la polul apical. Celulele pilomotorii externe, de tip II, (prismatice), formează 3–5 rânduri (12–20 mii celule), dotate cu stereocili situați în forma literei “V” la polul apical. Celulele pilomotorii sunt așezate pe *celulele de susținere falangiene (Deiters)* corespunzător – externe și interne. Două rânduri de *celule-stâlp* formează *tunelul* între celulele de susținere externe și interne. Prin tunel trec dendritele neuronilor bipolari senzitivi ai ganglionului spiral. Deasupra stereocililor celulelor senzoriale se așterne *membrana tectorie* – structură acelulară, bogată în glicoproteine secretate de celulele *limbului spiral* (epiteliocite care acoperă creasta spirală). Celulele epiteliale de susținere falangiene (Deiters) sunt urmate de *celulele limitante (Hensen)* interne și externe la fel situate pe membrana bazilară.

Undele sonore provoacă vibrații ale timpanului care prin lanțul de oscioare din urechea medie se transmit la fereastra ovală, apoi perilimfei rampei vestibulare, prin helicotrem – perilimfei rampei timpanice. În funcție de frecvența vibrațiilor intră în rezonanță corespunzător fibrele mai lungi sau mai scurte ale membranei bazilare, ceea ce duce la excitarea celulelor pilomotorii situate pe ea. Perișorii lor se ating de membrana tectorie și, deformându-se din cauza vibrațiilor, generează potențialul de recepție. Excitațiile sunt preluate de dendritele neuronilor bipolari din ganglionul spiral, transmise mai departe în creier, unde se formează senzația de sunet.

Organul gustativ este reprezentat de mugurii gustativi situați în epiteliul care tapetează cavitatea bucală, în special în pereții papilelor foliate, fungiforme și circumvalate ale mucoasei suprafeței dorsale (superficiale) ale limbii. Sunt alcătuiți din celule *senzoriale* (epiteliosenzoriale), de *susținere, bazale* și celule *perihemale*. Diferite substanțe dizolvate în salivă pătrund prin porii gustativi, interacționează cu receptorii din plasmalema polului apical al celulelor epitelio-senzoriale, provoacă excitarea lor (depolarizarea plasmalemei). Potențialul de acțiune este preluat de fibrele nervoase aferente, care fac sinapse pe aceste celule, este transmis în

sistemul nervos central, unde se formează senzațiile de gust (acru, amar, sărat, dulce).

Organul olfactiv este reprezentat de două zone specializate ale epiteliului mucoasei meaturilor superioare ale cavității nazale. Conțin trei tipuri de celule:

Celule *olfactive* – neuroni bipolari modificați, dendrita celulei se termină la suprafața epiteliului cu o îngroșare (*bulbul olfactiv*) de la care pornesc câțiva *cili olfactivi* – lungi, dar imobili.

Celule de *susținere*, care îndeplinesc funcții de protecție, suport, trofică; creează microambianță pentru celulele olfactive.

Celule *bazale* – celule slab diferențiate situate pe membrana bazală și care servesc ca sursă de regenerare pentru toate celulele organului.

Molecule de substanțe din aerul inspirat interacționează cu receptorii de pe cili olfactivi, provoacă excitarea celulei, care prin axonul ei, sub formă de impuls nervos, este transmisă în creier, unde se formează senzația de miros. În lama proprie a mucoasei zonei olfactive sunt situate *glandele olfactive* (Bowman), secretul scros al cărora se elimină la suprafața epiteliului și spală permanent cili olfactivi, eliberând receptorii pentru noi interacțiuni.

Organele de simț de tip III sunt formațiuni fără o structură anatomică definită, fiind reprezentate de terminațiile nervoase libere, nelibere neîncapsulate și încapsulate, fusurile neuro-musculare și neuro-tendinoase. Structura lor a fost studiată în cadrul histologiei generale la compartimentul “Țesutul nervos”.

12. SISTEMUL ENDOCRIN

Sistemul endocrin prezintă totalitatea organelor, țesuturilor și celulelor, specializate în sinteza și secreția hormonilor. Hormonii eliminați în mediul intern al organismului (sânge, limfă, lichid tisular) acționează adresat, doar asupra celulelor, care dețin receptori specifici pentru anumit hormon. Reprezintă un sistem funcțional complex, coordonat de sistemul nervos, cu rolul de a suplimenta și a armoniza, pe cale umorală, reglarea și coordonarea activității țesuturilor, organelor și organismului în întregime. Sistemul nervos controlează reacțiile prompte, dar de scurtă durată ale organismului, iar sistemul endocrin asigură dirijarea proceselor cu o intervenție lentă, dar de lungă durată.

Din punct de vedere a histogenezei, structurile sistemului endocrin au origine din diferite surse embrionare – endoderm, mezoderm, tubul și creștele neurale.

Principii generale de organizare și structură

Sistemul endocrin include *organe centrale* (hipotalamusul, hipofiza, epifiza), *organe periferice* (tiroida, paratiroidele, suprarenalele), glande cu funcție mixtă – exo- și endocrină (gonadele, pancreasul, placenta), dar și *celule izolate* în cadrul diferitor organe (celulele neuroendocrine A.P.U.D de origine nervoasă și celule izolate producătoare de hormoni de altă origine).

Glandele endocrine sunt formate din *parenchim* și *stromă*. Parenchimul glandular este format din endocrinocite aranjate în cordoane, aglomerări sau foliculi (prezenți doar în glanda tiroidă).

Stroma este reprezentată de capsulă și septuri din țesut conjunctiv cu vase sanguine, vase limfatice, microganglioni și fibre nervoase vegetative.

Glandele endocrine se caracterizează prin lipsa ducturilor excretorii și prezența unei rețele deasă de capilare sinuoase de tip fenestrat, ce permite realizarea unui schimb bidirecțional rapid și efectiv între celule și sânge. Hormonii, de regulă, sunt sintetizați pe măsura necesității și doar în unele cazuri sunt acumulați în citoplasma endocrinocitelor sub formă de granule, specifice fiecărui tip celular. În cantități semnificative hormonii sunt stocați

doar în dilatăriile terminale ale axonilor neuronilor secretori din neurohipofiză, și extracelular – în foliculii glandei tiroide.

Hormonii – substanțe biologice active (sunt cunoscuți peste 50 de hormoni), cu acțiune specifică reglatoare asupra celulelor. În marea lor majoritate sunt de origine proteică (peptide, oligopeptide, glicopeptide), dar și derivați ai aminoacizilor sau steroizi. Prin acțiunea lor, contribuie la dezvoltarea, creșterea și funcționarea normală a organismului. Unii hormoni sunt sintetizați doar de o glandă endocrină, alții – de câteva. Acțiunea hormonilor se manifestă la nivelul celulelor “țintă” prin modificări metabolice, de creștere, diferențiere, activare sau inhibare a proceselor secretorii.

Celula “țintă” – este tipul de celule, care dețin receptori specifici pentru anumit hormon.

Receptorii celulari pentru hormoni sunt structuri specifice din plasmalema, citoplasma sau nucleul celulelor care au abilitatea de a interacționa cu hormonii. Hormonii se leagă de receptori și determină un răspuns intracelular specific.

Există câteva mecanisme de reglare prin intermediul hormonilor. Dacă hormonul este eliberat în sânge, circulă prin tot organismul și acționează asupra celulelor țintă situate la distanță de sursa de hormon, asemenea mecanism se numește *endocrin*. Reglarea *paracrină* are loc când celula țintă este situată în nemijlocita apropiere de celula producătoare de hormon. Hormonul prin difuziune, prin lichidul tisular, ajunge la receptorii celulei țintă. În cazul când hormonul eliberat găsește receptori specifici pe însăși celula secretoare, sau pe celule de același tip, acesta este numit mecanism *autocrin* de reglare.

Interacțiunea sistemelor nervos și endocrin. Integrarea funcțională a sistemelor organismului este rezultatul interacțiunii sistemelor nervos și endocrin. Pe lângă funcția de generare a semnalelor electrochimice, în hipotalamus se află neuroni ce îmbină proprietățile nervoase și endocrine. Ei au proprietatea de a forma atât neurotransmițători – noradrenalină, serotonină etc., eliberate în spațiile sinaptice, cât și hormoni oligopeptidici, eliminați în patul circulator. Totodată, producerea și excreția hormonilor de către glandele endocrine este reglată și direct de către sistemul nervos central prin terminații nervoase efectoare pe plasmalema endocrinocitelor.

Organele centrale ale sistemului endocrin

Hipofiza

Hipofiza (glanda pituitară) este glanda endocrină, situată la baza cre-

ierului în șaua turcească a osului sfenoid și legată de regiunea hipotalamică a encefalului printr-un picioruș – *tija hipofizară*. Are formă rotundă, dimensiuni mici și greutatea de 0,5 g. Este acoperită cu capsulă din țesut conjunctiv fibros lax, de la care în profunzime pleacă septuri fine împreună cu vasele sanguine. Este numită figurat “director de orchestră”, deoarece prin intermediul hormonilor produși de ea, este un adevărat dirijor al activității majorității glandelor endocrine periferice. Este formată din două compartimente majore – *adenohipofiza* și *neurohipofiza*.

Structura histologică

Adenohipofiza constituie 80% din masa glandei și include 3 compartimente: partea *distală* (sau lobul anterior), *intermediară* (sau lobul intermediar) și porțiunea *tuberală*. Celulele adenohipofizei elaborează un număr mare de hormoni, fiecare din ei sintetizat de un singur tip de celule. Hormonii adenohipofizei acționează asupra glandelor endocrine periferice sau a unor organe și țesuturi.

Partea distală a adenohipofizei este formată din celule diferite după forma și dimensiunile lor, aranjate în cuiburi și cordoane separate de o rețea deasă de capilare fenestrate. Contactul nemijlocit a fiecărei celule cu peretele capilarului facilitează difuzia factorilor hipotalamici din sânge către celule și pasajul produșilor de secreție din celulă în sângele circulant. Stroma fină este bogată în fibre reticulare.

În funcție de afinitatea endocrinocitelor lobului anterior a adenohipofizei față de coloranți și, corespunzător, aspectul lor microscopic, deosebim celule *cromofile* (care se colorează) și celule *cromofobe* (care se colorează slab). Celulele cromofile la rândul lor se împart în *oxifile* (acidofile) și *bazofile*.

A nu se confunda bazofilia sau oxifilia citoplasmei, legată de abundența reticulului endoplasmatic rugos sau, corespunzător, a mitocondriilor. Aici se are în vedere colorarea granulelor de secreție din citoplasma celulelor.

În porțiunea distală celulele acidofile constituie cca 40% din toate celulele, cele bazofile – 10% și cele cromofobe – 50%. Această clasificare, care are la bază afinitatea granulelor pentru anumiți coloranți oferă informație puțină despre caracterul secretului elaborat. Actual se utilizează clasificarea endocrinocitelor adenohipofizei conform hormonului sintetizat.

Celulele acidofile sunt mici, rotunde sau poliedrice, cu organite de tip general bine dezvoltate și granule de secreție mari, care la colorarea cu he-

matoxilină și eozină arată roșu-oranj. Acest grup de celule include *somatotropocitele* (secretă somatotropina, hormonul de creștere) și *lactotropocitele* (secretă lactotropina/ mamotropina/ prolactina – denumirile aceluiași hormon).

Celulele bazofile sunt de dimensiuni mai mari, au organele moderat dezvoltate, conțin în citoplasmă granule de secreție mărunte, care se colorează violet sau în nuanțe de albastru. Acest grup mai puțin numeros conține o diversitate mai largă de celule în aspect funcțional: *gonadotropocitele* (secretă hormonul foliculostimulant și cel luteinizant), *tirotropocitele* (hormonul tireotrop), *corticotropocitele* (hormonul corticotrop, adrenocorticotrop).

Celulele cromofobe ale adenohipofizei pot fi celule slab diferențiate, sau celule cromofile, dar care se află în faza de repaus a ciclului secretor – după eliberarea conținutului granulelor de secreție. La cromofobe se referă și celulele senescente (îmbătrânite, nefuncționale) cât și așa numitele *celule folicular stelate*. Celulele stelate sunt dispuse difuz printre endocrinocite, au prelungiri citoplasmice lungi, se leagă prin desmozomi și nexusuri, formând o rețea. Nu conțin granule de secreție, au rol trofic și de suport.

Partea intermediară a adenohipofizei la omul adult este slab dezvoltată, constituită din cordoane discontinue de celule bazofile și cromofobe, între care frecvent se întâlnesc pseudofoliculi cu coloid. Celulele lobului intermediar au formă poligonală, reticul endoplasmatic rugos și aparat Golgi bine dezvoltate, conțin multe mitocondrii. Include *melanotropocitele*, care secretă melanotropina (intermedina sau hormon melanocitstimulator), și *lipotropocitele*, care secretă lipotropina.

Partea tuberală a adenohipofizei este o extensie a lobului anterior al adenohipofizei de-a lungul tije pituitare, care face conexiune cu regiunea inferioară a eminentei mediane a hipotalamusului, fiind formată din celule cuboide sau columnare joase cu citoplasma slab bazofilă, dispuse în cordoane longitudinale. Celulele conțin granulații fine, incluziuni de lipide și glicogen. Este cea mai vascularizată porțiune a adenohipofizei.

Glandele endocrine periferice care dețin receptori specifici pentru anumiți hormoni hipofizari se numesc *hipofizdependente*, cele care nu sunt supuse acțiunii hipofizei – *hipofiz independente*.

Neurohipofiza este, de fapt, parte a creierului, reprezintă o extensie a planșeului ventriculului III a encefalului. În componența ei deosebim *lobul posterior*, *tija hipofizară* și *eminenta mediană*.

Celulele adenohipofizei, hormonii sintetizați și efectul lor

Tipul de adenocite	Denumirea hormonului	Funcția
Somatotropocite	Somatotropina (STH)	Efect sistemic, stimulează mobilizarea aminoacizilor, sinteza proteinelor, mobilizează acizii grași, scade rata de utilizare a glucozei.
Lactotropocite	Prolactina (lactotropina) PRL / LTH	Stimulează dezvoltarea glandelor mamare, lactația, lungeste perioada de funcționare a corpului galben în ovar în gestație.
Gonadotropocite	Foliculostimulant (FSH)	Asigură maturarea foliculului ovarian, stimulează spermatogeneza și celulele Sertoli în producerea proteinei liante a androgenilor.
	Luteotrop (LH)	Induce ovulația și formarea corpului galben, stimulează producerea de testosteron de către celulele interstițiale Leydig.
Tirotropocite	Tirotropina (TSH)	Efect stimulator asupra glandei tiroide (secreția tireoglobulinei, triiodtironinei și tiroxinei).
Corticotropocite	Adrenocorticotropina (ACTH)	Stimulează activitatea corticalei suprarenalelor (secreția de glucocorticoizi și androgeni), rol în transportul aminoacizilor și al glucozei, în stimularea eliberării insulinei din pancreas.
Melanotropocite	Melanotropina (MSH)	Efect stimulant asupra melanocitelor.
Lipotropocite	Lipotropina (LPH)	Efect stimulant asupra metabolismului lipidic.

În lobul posterior sunt stocați și eliberați în sânge hormonii (vasopresina și oxitocina) celulelor neurosecretoare ale nucleilor supraoptici și paraventriculari ai hipotalamusului anterior, axonii cărora formează tractul hipotalamo-hipofizar. Lobul posterior conține următoarele componente: *pituicite*, rețea de *capilare fenestrate*, axoni și terminații axo-vazale ale celulelor neurosecretoare a hipotalamusului anterior cu *corpusculii Herring*.

Pituicitele sunt celule gliale, din categoria astrocitelor, de formă și mă-

rimi variabile cu numeroase prelungiri citoplasmatiche, care formează o rețea spațială între axonii neuronilor hipotalamici.

Eminența mediană este locul de pornire a tijeii epifizare de la hipotalamus, o zonă abundent vascularizată. Aici artera hipofizară superioară formează o rețea de capilare – plexul capilar primar al sistemului portal hipotalamo-hipofizar. Aici sunt eliberați în sânge neurohormonii adenohipofizotropi ai hipotalamusului, de unde vor ajunge în adenohipofiză. Celulele eminenței mediane sunt de origine endodermală.

Vascularizația hipofizei este deosebită, prezintă o rețea de tip „rețea miraculoasă”. Artera hipofizară superioară pătrunde în eminența mediană unde ramificându-se, formează *plexul capilar primar*, în care sunt eliminați neurohormonii hipotalamici. Capilarele plexului primar, confluează în vene, care trec de-a lungul tijeii hipofizare și pătrund în lobul anterior al hipofizei cu formarea din nou a unei rețele de capilare – *plexului capilar secundar*. Aici, în porțiunea distală a adenohipofizei capilarele plexului secundar cedează neurohormonii hipotalamici și preiau hormonii hipofizari. Capilarele formează venule, apoi vene, care conduc sângele îmbogățit cu hormoni în circulația sistemică. Asemenea circulație, când vena formată dintr-o rețea capilară din nou formează rețea de capilare, se numește *sistem portal*. Sensul sistemului portal este de a asigura concentrația necesară de neurohormoni hipotalamici (ei sunt elaborați în cantități infim de mici) în adenohipofiză.

Lobul posterior al hipofizei este asigurat cu sânge din artera hipofizară inferioară.

Histogeneza. Hipofiza se formează din 2 primordii: ectodermal – pentru *adenohipofiză* și neural – pentru *neurohipofiză*. Adenohipofiza își are origine într-o evaginare a bolții stomodeului (gura primitivă) în direcție cefalică în timpul celei de a 3-a săptămână de dezvoltare embrionară. Evaginarea formează așa numita pungă Rathke, conectată cu stomodeul printr-o tijă subțire. Către săptămâna a 6-a tija se subțiază semnificativ și pierde legătura cu stomodeul. Proliferările celulare în peretele anterior al pungii Rathke dau naștere părții distale a adenohipofizei (lobul anterior). Prin extensia ei are loc formarea părții tuberale a adenohipofizei, care înconjoară parțial suprafața anterioară a infundibulului. Partea posterioară a pungii Rathke dă naștere lobului intermediar. Neurohipofiza se dezvoltă dintr-o extensiune a planșeului ventriculului III al creierului în a patra săptămână de dezvoltare embrionară. Prin creșterea ventrală a mugurelui,

către săptămâna a 6-a, are loc învecinarea lui cu porțiunea posterioară a pungii Rathke.

Hipotalamusul

Hipotalamusul este porțiunea ventrală a diencefalului, de care, printr-o tijă (picioruș), este legată hipofiza (glanda pituitară). Hipotalamusul reprezintă centrul coordonator al sistemului nervos vegetativ (simpatic și parasimpatic) al organismului. Această regiune a creierului deține și neuroni secretori, care elimină în sânge neurohormoni cu acțiune asupra adenohipofizei, ceea ce determină hipotalamusul și ca glandă endocrină, care face conexiune funcțională între sistemul nervos și cel endocrin. Hipotalamusul și hipofiza formează un complex funcțional neurohormonal important pentru întreg organismul, cunoscut ca *sistem hipotalamo-hipofizar*.

Organizare histologică. Substanța cenușie a hipotalamusului este formată din grupuri de neuroni bine definite funcțional, numite *nuclei nervoși* (peste 30 perechi), situați în regiunile anterioară, medială (mediobazală și tuberală) și posterioară a hipotalamusului. O parte din acești neuroni, pe lângă conexiunile interneuronale, prin care primesc impulsuri din alte zone a sistemului nervos, dețin în citoplasmă granule de secreție, conținutul cărora prin terminațiile axonale este eliberat în sânge.

Sistemul hipotalamo-hipofizar are 2 compartimente secretorii principale. Unul este format din *nucleii supraoptici și paraventriculari* ai hipotalamusului anterior, neuronii cărora își trimit axonii săi în lobul posterior al hipofizei prin tija hipofizară formând *tractul hipotalamo-hipofizar*. Celălalt compartiment este format, în principal, din *nucleii hipotalamusului medial (mediobazal și tuberal)*, neuronii cărora își trimit axonii în eminența mediană formând *tractul tubero-infundibular*.

Neuronii secretori sunt celule apofizate, cu nucleu mare veziculos și nucleol bine pronunțat, cu citoplasma bazofilă, cu reticul endoplasmatic rugos și complex Golgi bine dezvoltate. Nucleii neurosecretorii ai hipotalamusului în dependență de dimensiunile celulelor și particularităților lor funcționale se împart în 2 tipuri: *nuclei cu celule mari* și *nuclei cu celule mici*.

Hipotalamusul anterior conține grupuri de neuroni ce formează nucleii supraoptici și paraventriculari (cu celule mari). Celulele neurosecretorie ale acestor nucleii produc 2 hormoni: *vasopresina (hormonul antidiuretic)*, sintetizat în nucleul supraoptic și *oxitocina*, hormon sintetizat în nucleul paraventricular. În neurohipofiză la microscopul optic, pe traiectul axoni-

lor și în terminațiile lor de pe suprafața capilarelor se observă dilatări, cu conținut granular, eozinofilic la colorația cu hematoxină și eozină – corpi Herring. Ei conțin rezerve de neurosecret, care, pe măsura necesităților, v-a fi eliberat în sânge.

Principalele celule țintă pentru oxitocină sunt celulele musculare netede ale miometrului uterului, stimulând contracția lor la naștere. Efect stimulator manifestă la fel și asupra celulelor mioepiteliale din glanda mamară, celulelor mioide din peretele tuburilor seminifere ale testiculului.

Rolul principal al hormonului antidiuretic este formarea urinei concentrate în rinichi prin acțiune asupra celulelor tuburilor colectoare din rinichi. Prin cuplarea cu receptorii specifici de pe aceste celule, are loc creșterea permeabilității membranei celulare pentru apă cu reabsorbția ei în sânge.

Insuficiența de hormon antidiuretic în organism rezultă cu dezvoltarea diabetului insipid cu eliminarea unei cantități mari (până la 20 litri/24 ore) de urină diluată și dehidratarea organismului.

În concentrații sporite hormonul manifestă și efect asupra miocitelor vaselor sanguine, provoacă vasoconstricția (de aici și a doua denumire – vasopresină) cu creșterea presiunii sanguine.

Hipotalamusul medial deține nucleii *arcuat*, *ventromedial* și *dorso-medial*. Celulele neurosecretoare adrenergice mici produc neurohormoni *adenohipofizotropi*, prin intermediul cărora hipotalamusul coordonează activitatea adenohipofizei. Neurohormoni eliberați – oligopeptide cu greutate moleculară mică sunt de 2 tipuri: *liberine* – stimulează secreția hormonilor adenohipofizei (tireoliberina, gonadoliberina, corticoliberina, somatoliberina, prolactoliberina) și *statine* – inhibă funcțiile adenohipofizei (somatostatina, melanostatina, prolactostatina).

Epifiza

Epifiza, sau glanda pineală, este un organ neuroendocrin de dimensiuni mici, de origine neurală, situat posterior între emisfere pe linia mediană a creierului, ca o proeminență a diencefalului. Glanda are forma unui con de pin (de aici și numirea – pineală), cu dimensiuni de 5-8 mm lungime și 3-5 mm grosime.

Structura histologică. Glanda pineală este formată din stromă și parenchim. Are *capsulă* din țesutul conjunctiv al pia mater, de la care pornesc septuri, care împart glanda în lobuli incompleți. *Stroma intralobulară* conține fibre reticulare și celule gliale cu numeroase prelungiri, ce formează

o rețea densă, printre care se determină rar fibroblaste, mastocite și celule pigmentare.

Parenchimul lobulilor este format din cordoane celulare anastomozate, constituite din 2 tipuri de celule de origine endodermală: *pinealocite* și *celule interstițiale*. Rareori se întâlnesc neuroni multipolari.

Pinealocitele constituie componenta majoră a parenchimului glandei (90%). Sunt celule mari, stelate cu numeroase prelungiri citoplasmice. Nucleul celulelor este veziculos, de formă neregulată, cu nucleoli mari proeminenți. Citoplasma este bazofilă, conține organite de tip general, multe incluziuni lipidice și de lipofuscină, filamente intermediare.

Deosebim 2 tipuri de pinealocite: *pinealocite lucide* mari, cu citoplasmă omogenă, clară și *pinealocite dense* cu dimensiuni mai mici și incluziuni citoplasmice oxifile. Probabil aceste forme nu reprezintă varietăți inedite, ci celule aflate în diferite stări funcționale sau celule supuse unor modificări de vârstă.

Celulele interstițiale reprezintă gliocite localizate printre pinealocite. Constituie cca 5% din parenchim și, posibil, sunt astrocite modificate, cu funcție de suport. Formează prelungiri citoplasmice lungi, au nucleu condensat, elongat, lipsit de nucleol și care se colorează mai intens decât cel al pinealocitelor.

Epifiza conține concreșii extracelulare relativ specifice – *corpi arenacei* sau "*nisip cerebral*". Sunt localizați în parenchim, mai rar în septurile de țesut conjunctiv și conțin fosfați și carbonați de calciu depuși în straturi concentrice. Nu sunt considerate structuri patologice. Numărul lor este legat de activitatea secretorie a glandei, deoarece la fotostimularea prelungită scade secreția glandei și crește numărul de corpi arenacei. Corpii arenacei pot fi identificați radiologic, la 80% dintre persoanele peste 30 ani.

Histofiziologie. Principalul hormon sintetizat de pinealocite este *melatonina* cu efect reglator asupra desfășurării ciclice a proceselor în organism, inclusiv reglarea somnului. Activitatea de sinteză hormonală a glandei are ritmicitate diurnă, legată de perioadele de lumină și întuneric, determinată de stimulii luminoși recepționați de retină. În timpul zilei formarea melatoninei scade iar noaptea – crește esențial.

De rând cu melatonina pinealocitele elaborează un șir întreg de peptide reglatoare numărul cărora se apropie de 40. Cele mai importante dintre ele sunt: *arginin-vasopresina* (efect supresor asupra gonadelor prin inacti-

varea secreției gonadotropinelor hipofizare); *antigonadotropina epifizară* (efect supresor asupra secreției luteotropinei lobului anterior al hipofizei).

Epifiza participă la reglarea proceselor, ce se desfășoară în organism ciclic (cicluri zilnice, lunare, sezoniere), în particular în cadrul activității sistemului reproductiv feminin – ciclul ovariano-uterin. Prin hormonii săi epifiza modulează funcția gonadelor, reglează fazelor somnului, se implică în metabolismul glucidic (efect hipoglicemiant) etc.

Histogeneza. La embrionul uman primordiul epifizei apare la a 5-a – 6-a săptămână a perioadei intrauterine ca o evaginare a tavanului ventriculului III sub formă de diverticul, formată din celule de origine ependimară. În îngroșarea formată inițial ependimocitele se dispun sub formă de foliculi, iar apoi formează cordoane celulare. Către luna a 6-a celulele se diferențiază în pinalocite și celule interstițiale. Procesul de diferențiere continuă până aproximativ la vârsta de 7 ani cu creșterea glandei în dimensiuni. Vasele sanguine au origine de la plexurile coroide ale creierului.

Organele periferice ale sistemului endocrin

Tiroidă

Glanda tiroidă este organ impar, localizat în regiunea anterioară a gâtului la nivelul cartilajului tiroid al laringelui. Este formată din 2 lobi de formă ovală uniți printr-un istm.

Structura histologică. Tiroida este formată din stromă și parenchim. La suprafață are *capsulă* din țesut conjunctiv fibros lax bine vascularizat și inervat, acoperită pe fața externă cu țesut adipos. De la capsulă, în profunzimea glandei pătrund *septuri* de țesut conjunctiv, care împart fiecare lob în lobuli. *Stroma* este formată din țesut conjunctiv fibros lax cu mastocite, limfocite, plasmocite și vase. *Parenchimul* este format din 2 tipuri de celule glandulare: *endocrinocite foliculare* (tirocite) dispuse în foliculi și *endocrinocite parafoliculare C*, situate între foliculi, cât și în cadrul lor.

Foliculul tiroidian este unitatea morfo-funcțională a tiroidei, prezintă o formațiune cavitară sferică sau alungită, cu perete format din tirocite, dispuse într-un singur strat pe membrană bazală subțire. Foliculii conțin *coloid*, secretat de tirocite. Coloidul este o substanță de culoare galben-brună, vâscos și compus din: *tireoglobulină*, *aminoacizi liberi* (tirozină), *iod atomic* legat de tireoglobulină, *hormoni tiroidieni*, *glicozoamnionoglicani*, *enzime* cu acțiune proteolitică (catepsine, hialuronidază, fosfatază acidă).

Fiecare folicul este înconjurat de o rețea deasă de capilare fenestrate.

Dimensiunile foliculilor variază de la 50 la 500 μm , iar numărul lor poate atinge câteva milioane.

Endocrinocitul folicular (tirocitul) este o celulă specializată în sinteza hormonilor tiroidieni. Tirocitele manifestă polaritate celulară: polul apical orientat spre cavitatea foliculară, iar cel bazal prin intermediul membranei bazale spre stroma interfoliculară. Polul apical conține numeroase vezicule de pinocitoză cu coloid, vezicule de secreție cu tireoglobulină. Plasmalema formează microvili, care participă la procesele de eliminare și resorbție a coloidului. Plasmalema polului bazal formează invaginări adânci, care în microscopul optic apar sub formă de striație bazală. Tirocitele sunt strâns legate între ele prin joncțiuni intercelulare – desmozomi, zonulă ocludentă și zonulă de aderență. Aparatul de sinteză este bine dezvoltat (aparatur Golgi – localizat spre partea apicală a celulei, reticulul endoplasmatic granular – localizat în partea bazală a celulei), numeroasele mitocondrii sunt diseminate în toată citoplasma. Celulele conțin numeroși lizozomi și peroxizomi, incluziuni lipidice și proteice cu conținut de iod.

Celulele parafoliculare (sau celule C) fac parte din categoria celulelor endocrine solitare, au origine neuroectodermală (crestele neurale), aparțin sistemului A.P.U.D, produc *calcitonină*. Sunt localizate izolat printre endocrinocitele foliculare în dedublarea membranei bazale, cât și în grupuri mici, în imediata vecinătate a tirocitelor, parafolicular în țesutul conjunctiv al stromei. Celulele parafoliculare sunt mai voluminoase decât tirocitele, numărul lor constituie doar 0,1% din masa epitelială. Au nucleu mare, sferic și eucrom, localizat preponderent central. În colorația cu hematoxină și eozină citoplasma apare palidă, clară.

Hormonogeneza în tirocite reprezintă un proces complex care decurge în două faze: faza de *producere* și faza de *secreție*. Faza de producere include sumar următoarele procese principale: sinteza tireoglobulinei, captarea iodului anorganic circulant, oxidarea lui în iod organic atomic, apoi iodarea catenelor libere a tirozinei din tireoglobulină cu formarea precursorilor hormonilor tiroidieni – monoiod tirozina (T1) și diiodotirozina (T2). Producția sintezei sunt eliberați prin polul apical în cavitatea foliculului. Formarea tironinelor începe în tirocite, dar continuă și în coloid: dintr-o moleculă de T1 și una de T2 se formează triiodtironina (T3), din două molecule de T2 se formează tetraiodtiroxina (tiroxina, T4) (cifrele din abreviatură indică numărul atomilor de iod din molecula hormonului). Faza de secreție începe cu endocitoza porțiunilor mici de coloid. În citoplasmă,

sub acțiunea enzimelor lizozomale, are loc eliberarea hormonilor tiroidieni prin hidrolizarea tireoglobulinei, urmată de excreția lor prin polul bazal în patul vascular. Monoiodtirozina și diiodtirozina din componența tireoglobulinei sunt deiodinate cu reutilizarea tirozinei și a iodului în următorul ciclu secretor. Triiodtironina este forma cea mai activă a hormonilor tiroidieni, T4 – mai puțin activă, iar T1 și T2 – inactive. Hormonul tireotrop al adenohipofizei intervine în toate etapele sintezei, metabolismului și transportului hormonilor tiroidieni.

Aspectul microscopic al glandei permite aprecierea nivelului ei funcțional. În stare funcțională normală tirocitele au formă cubică, în hiperfuncție (activitate crescută) – prismatică, iar în hipofuncție (activitate scăzută) sunt aplatizate. În hiperfuncție foliculii sunt mici și numeroși, coloidul este ușor bazofil, iar periferia lui vacuolizată – semn al endocitozei lui intense. În hipofuncție foliculii sunt mari, coloidul dens și intens oxifil cu puține vacuole la periferie.

Rolul funcțional al iodtiroinilor:

- Reglează metabolismul proteic, lipidic, glucidic.
- Participă la reglarea proceselor de creștere și dezvoltare, stimulează neurogeneza și mielinizarea fibrelor nervoase.
- Potențiază activitatea cateholaminelor, stimulează activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic.
- Manifestă efecte asupra sistemului cardiovascular, aparatului respirator, sistemului digestiv.

Calcitonina elaborată de celulele parafoliculare reglează metabolismul calciului – scade nivelul lui în sânge, stimulează depunerea lui în oase, scade absorbția calciului în intestine și stimulează eliminarea lui prin rinichi.

Circulația sângelui prin tiroidă este foarte intensă. Volumul sângelui circulant prin glandă este comparabil cu cel din rinichi, dar depinde și de nivelul activității funcționale a tiroidei. Alimentarea cu sânge se produce din arterele tiroidiene.

Histogeneza. Primordiul tiroidian apare la embrionul omului în a 3-4 săptămână de dezvoltare intrauterină dintr-o invaginație a entodermului planșeului gurii primitive (situat între I-a și a II-a pereche a pungilor brahiale) în mezenchimul subiacent. Invaginația crește sub formă de cordon epitelial pe linia mediană a intestinului faringian. Porțiunea lui distală la nivelul perechilor III-IV ale pungilor brahiale se bifurcă și formează 2 lobi tiroidieni. Porțiunea proximală a cordonului se atrofiază.

Paratiroidele

Paratiroidele sunt glande mici, de regulă 4 la număr, ovoide, situate pe suprafața dorsală a capsulei glandei tiroide, uneori chiar în parenchimul ei. Au propria lor capsulă. Importanța funcțională a glandelor parotide constă în reglarea metabolismului calciului, prin producerea hormonului *paratirina* (*parathormonul*) – factor indispensabil vieții.

Structura histologică. Paratiroida este formată din stromă și parenchim. *Capsula* subțire din țesut conjunctiv fibros lax delimitează glanda de țesutul înconjurător. De la capsulă, în profunzimea glandei, pătrund *septuri* de țesut conjunctiv, bogat în adipocite și, o împart în *lobuli*. Țesutul adipos constituie aproximativ 60-70% din volumul glandei. În cadrul lobulilor stroma este bogată în fibre reticulare, deține fibre nervoase. Parenchimul este constituit din celule epiteliale endocrine – *paratirocite*, dispuse sub formă de cordoane sau aglomerări, separate între ele prin septuri fine de țesut conjunctiv fibros lax cu numeroase capilare fenestrate. La microscop se deosebesc două tipuri de paratirocite: *principale* și *oxifile*.

Paratirocitele principale constituie majoritatea celulelor parenchimului glandei. Sunt celule poligonale cu nucleu sferic, eucromatic, situat central. În citoplasmă sunt bine dezvoltate reticulul endoplasmatic rugos și aparatul Golgi, se conțin granule de secreție cu paratirină.

Paratirocitele oxifile sunt dispuse printre cele principale, sub formă de cuiburi și/sau solitar și reprezintă forme neactive sau involutive ale celulelor principale. Aceste celule sunt de dimensiuni mai mari ca cele principale, cu nucleu mic hiperchrom. Citoplasma se colorează intens acidofil și este lipsită de granule de secreție. Aceste celule apar către 10-12 ani, numărul lor crește odată cu înaintarea în vârstă.

Sub acțiunea parathormonului crește concentrația de calciu în sânge prin stimularea absorbției lui în intestin, prin mobilizarea lui din oase în urma activizării osteoclastelor. Paratirina facilitează reabsorbția calciului în rinichi la nivelul tuburilor renali distali, intervine în reglarea nivelului fosforului în sânge, este principalul factor reglator a hidroxilării vitaminei D în rinichi. Hipofuncția paratiroidelor este însoțită de creșterea nivelului de fosfor și reducerea calciului în sânge cu dereglări a activității nervoase și musculare. Ablația paratiroidelor duce la deces prin tetanie (contractii tonice a mușchilor scheletici și convulsii).

Histogeneza. Paratiroidele au origine entodermică și provin din pungile faringiene III (perechea inferioară) și IV (perechea superioară) cu dife-

rențiere în săptămâna a 5-a de dezvoltare embrionară. Originea embrionară comună cu cea a timusului face ca, uneori, glandele paratiroide să se pome-nească ectopic – în timus.

Glandele suprarenale

Suprarenalele sunt glande pereche, situate retroperitoneal la polul superior al rinichilor. Sunt formate din 2 porțiuni, fiecare din ele având origine, structură și funcții diferite: porțiunea periferică – *substanța corticală* (corticosuprarenala), producătoare de corticosteroizi și porțiunea centrală – *substanța medulară* (medulosuprarenala), sursă de catecolamine.

Structura histologică. Suprarenala este formată din stromă și parenchim. Suprafața este acoperită de *capsulă* din țesut conjunctiv fibros dens neordonat. În grosimea capsulei se întâlnesc grupuri de celule corticale sub formă de noduli – *suprarenale accesorii*. Sub capsulă se află un strat subțire de celule epiteliale mici (*stratul cambial*), care asigură regenerarea zonei externe a corticalei.

Stroma din țesut conjunctiv lax este bogată în fibre reticulare. *Parenchimul* este format din celule epiteliale secretoare de steroizi dispuse în cordoane delimitate de capilare de tip fenestrat.

Corticosuprarenală (substanța corticală). Aranjamentul cordoanelor epiteliale evidențiază 3 zone în substanța corticală a suprarenalei: *glomeruloasă, fasciculată, reticulară*.

Zona glomeruloasă (15% din grosimea corticalei) este localizată sub capsulă, unde cordoanele celulare formează arcade asemănătoare cu glomerulii. Celulele zonei date sunt legate prin desmozomi și joncțiuni de tip nexus. Celulele sunt de dimensiuni relativ mici (12-15 μm), au forma variabilă: rotunde, poliedrice, alungite. Citoplasma este moderat acidofilă, nucleul eucromatic, localizat excentric. Membrana celulară formează microvili pe suprafața orientată spre spațiul pericapilar. În citoplasmă sunt bine dezvoltate mitocondriile, reticulul endoplasmatic agranular și complexul Golgi, se conțin incluziuni lipidice.

Zona fasciculată (75% din grosimea corticalei) formează regiunea medie a substanței corticale. Cordoanele epiteliale rectilinii sunt orientate radial (perpendicular față de capsulă). Celulele sunt de dimensiuni mai mari decât în zona precedentă (20 μm), au forma cubică sau prismatică joasă. Citoplasma manifestă oxifilie, nucleul eucromatic, sferic este localizat excentric. Citolema formează microvili spre spațiul pericapilar. Citoplasma conține numeroase mitocondrii, reticul endoplasmatic agranular

și complex Golgi bine dezvoltate. Numărul sporit de incluziuni lipidice atribuie celulelor un aspect vacuolar în microscopia optică la colorare cu hematoxilina și eozină, datorită cărui fapt au fost numite generic – *spongiocite*.

Între zona glomeruloasă și cea fasciculată se afla o fâșie îngustă de celule mici nediferențiate fără incluziuni lipidice – *zona intermediară sudanofobă*. Constituie sursa de regenerare pentru zonele fasciculată și reticulară.

Zona reticulară (10% din grosimea corticalei) situată profund, adiacent medulosuprarenalei, unde cordoanele celulare în continuarea celor din zona fasciculată, anastomozează și formează o rețea. Celulele sunt de dimensiuni mai mici decât cele din zona fasciculată, au forma cubică, cu nucleu sferic, citoplasmă moderat acidofilă, cu puține incluziuni lipidice, dar cu incluziuni de lipofuscina, numărul cărora crește cu vârsta. Mitochondriile sunt numeroase. Reticulul endoplasmatic agranular și complexul Golgi sunt bine dezvoltate.

Hormonii corticosuprarenalei. Substratul inițial în sinteza hormonilor corticosteroizi este colesterolul, care prin endocitoza mediată de receptori, este internalizat în citoplasmă sub formă de lipoproteine cu densitate mică. Sistemele enzimatică, care participă la sinteza hormonilor steroizi (steroidogeneza), sunt localizate în reticulul endoplasmatic agranular și mitochondrii. Steroidogeneza și secreția hormonilor este un proces continuu.

Endocrinocitele zonei glomerulate secretă mineralocorticosteroizi (principalul – aldosteronul), care relează metabolismul hidrosalin, stimulează procesele inflamatorii, influențează tensiunea arterială.

Celulele zonei fasciculate secretă hormoni glucocorticosteroizi (cortizon, cortizol) care influențează metabolismul proteinelor, glucidelor, lipidelor, inhibă reacțiile inflamatorii și imune, determină dezvoltarea sindromului general de adaptare (reacția stres).

Endocrinocitele zonei reticulare secretă hormoni sexuali (androgeni, estrogeni), care influențează dezvoltarea caracterelor sexuale secundare, funcțiile sexuale, metabolismul ș.a.

Medulosuprarenala (substanța medulară) formează porțiunea centrală a suprarenalei. Are *stroma* formată din țesut conjunctiv fibros lax cu fibre reticulare și elastice în jurul vaselor sanguine. Celulele numite *feocromocite* (cromafine, se colorează cu săruri de crom) formează *parenchimul*. Feocromocitele sunt celule mari, poligonale aranjate în grupuri, între care

este dispusă o rețea de capilare fenestrate sinusoide. Citoplasma celulelor este bazofilă sau slab acidofilă cu aspect microgranular sau microvezicular.

În dependență de aspectul citoplasmei, endocrinocitele medulare se împart în: *epinefrocite* (lucide), predominante (80%), granulele de secreție conțin epinefrină (adrenalină) și *norepinefrocite* (endocrinocite dense), (20%), granulele de secreție conțin norepinefrină (noradrenalină).

Pe lângă celulele secretorii dominante, medulosuprarenala mai conține celule de susținere, de origine glială, grupuri mici de celule corticale, neuroni vegetativi simpatici, ultimele recunoscute după nucleul mare și veziculos, citoplasmă bazofilă cu corpusculii Nissl.

Funcțiile hormonilor medulare:

- Intervin în dinamica vasculară și reglarea circulației sanguine prin elaborarea epinefrinei și norepinefrinei, modulează ritmul contracțiilor inimii;
- Intervin în metabolismul glucidelor (gliconeogeneza) și lipidelor;
- Declanșează sindromul general de adaptare al organismului (reacția stres).

Medula suprarenalelor nu este de importanță vitală, deoarece în organism există și alte surse de catecolamine – paraganglionii, corpusculii carotidieni etc.

Histogeneza. Corticosuprarenala are origine mezodermală, derivând din epiteliul foiței viscerale a splanhnotomului. Primordiul corticalei apare în săptămâna a 5-a de dezvoltare embrionară, iar a medulosuprarenalei – către săptămâna a 6–7-a, din primordiul comun cu al ganglionilor nervoși – crestele neurale.

Principii generale de reglare a activității glandelor sistemului endocrin.

Pe parcursul filogenezei organismelor animale s-a instalat o ierarhie strictă a dirijării tuturor funcțiilor în procesul de adaptare cu menținerea homeostaziei (echilibrul dinamic) mediului intern. Sistemul nervos central pe cale nervoasă influențează hipotalamusul, care la rândul său prin neurohormonii adenohipofizotropi stimulează adenohipofiza. Hormonii – *tropi* ai hipofizei stimulează secreția glandelor periferice, care asigură nivelul necesar de hormoni în sânge, însoțit de modificări morfo-funcționale necesare adaptării. Nivelul crescut al hormonilor glandelor periferice acționează asupra receptorilor specifici de pe celulele adenohipofizei și a hipotalamusului, provoacă inhibarea activității lor secretorii cu diminuarea

acțiunii lor stimulatoare. Asemene cale de reglare a activității se numește mecanism prin legătură inversă negativă – “feed-back” negativ (creșterea concentrației hormonului – descreșterea activității axei hipotalamus-hipofiză-glandă periferică). Astfel, sistemul endocrin se încadrează în noțiunea de sistem cibernetic (sistem cu autoreglare și autosusținere).

Secreția unor glande endocrine (pancreas, paratiroide) este controlată tot prin mecanism feed-back, dar pozitiv. Aceste glande reacționează și răspund la modificările unor variabile metabolice controlate de ele – ex. nivelul de glucoză sau calciu în sânge (crește concentrația metabolitului – crește și secreția de hormon, care diminuează nivelul substanței).

Sistemul endocrin difuz

Sistemul endocrin difuz prezintă totalitatea de celule solitare diseminate în diferite organe (endocrine și neendocrine) și țesuturi, capabile să secrete substanțe biologice active cu acțiune asemănătoare celei a hormonilor. Conform particularităților structurale, biochimice, funcționale în prezent sunt cunoscute peste 35 tipuri de asemenea celule, care convențional se marchează cu majusculele alfabetului latin – A, B, C, ... L, K, ...

Celulele sistemului endocrin formează două grupuri sinestătătoare:

1. Celule de origine nervoasă (celulele neuroendocrine ale sistemului A.P.U.D. – *Amine Precursors Uptake and Decarboxilation*, cu originea din crestele neurale).

2. Celule endocrine de altă origine (din mezenchim, mezoderm, endoderm, ectoderm).

Primul grup de celule (de origine nervoasă) secretă concomitent neuroamine (catecholamine, serotonină) și oligopeptide, deci au proprietăți atât nervoase, cât și endocrine. Celulele captează precursori ai aminelor (dopamină, 5-oxitriptofan) și le decarboxilează cu ajutorul enzimelor specifice – decarboxilaze. Celulele A.P.U.D. se întâlnesc în diferite organe – tracturile digestiv, urogenital, respirator, în uter, paraganglioni, timus, tiroidă, pancreas ș.a. În țesuturi celulele sistemului A.P.U.D. sunt dispuse de-a lungul vaselor sanguine sau între celulele epiteliale. Sunt influențate de sistemul nervos vegetativ simpatice și parasimpatice. Nu se supun acțiunii adenohipofizei, după hipofizectomie (înlăturarea glandei în experiențe pe animale) funcția lor nu suferă.

Al doilea grup de celule endocrine și aglomerări ale lor își au originea nu din crestele neurale, dar din alte surse embrionare. El include celule din organe endocrine și neendocrine, și care elimină hormoni steroizi sau

proteici: insulina (celulele B), glucagonul (celulele A), peptide (D_1 , K) ș.a. La acest grup se referă și celulele endocrine din ovar și din testicule (de origine mezenchimală). Secreția lor este reglată de adenohipofiză.

Substanțele biologice active elaborate de celulele sistemului endocrin difuz își exercită acțiunea prin mecanisme paracrin, autoocrin dar și endocrin.

Structura și funcțiile celulelor sistemului endocrin difuz vor fi expuse în cadrul sistemelor de organe, unde ele sunt localizate.

13. SISTEMUL CIRCULATOR

Sistemul circulator reprezintă totalitatea organelor, care asigură circulația sângelui și a limfei în organism (inima, vasele sanguine și vasele limfatice). Funcțiile acestor două fluide ale mediului intern se pot realiza doar în condiția mișcării (curgerii) lor permanente prin rețeaua de vase, răspândite în tot organismul. Din punct de vedere anatomic și funcțional acest sistem se împarte în *a) sistem al circulației sanguine* (cardiovascular) și *b) sistem al circulației limfatice*.

Sistemul cardiovascular este format din: a) *inimă* (cord) – organ muscular cavitătar, care propulsează sângele în vasele sanguine ce pornesc de la el, și b) *vase sanguine*. Cavitațiile cordului și vasele sanguine formează un sistem tubular închis în care circulă sângele (exceptie – circulația deschisă în splină și în partea maternă a placentei). În acest sistem, se deosebesc două compartimente vasculare – circuitul mic și circuitul mare. Circuitul mic, numit și pulmonar, începe din ventriculul drept al inimii și se termină în atriul stâng. Asigură transportul sângelui la nivelul plămânilor, unde el cedează CO_2 și se îmbogățește cu O_2 . Circuitul mare, cunoscut sub denumirea de circuit sistemic, începe din ventriculul stâng al cordului și se termină în atriul drept. Asigură transportul sângelui prin tot organismul, aprovizionarea țesuturilor cu O_2 , nutrienți și substanțe reglatoare, cât și eliberarea lor de produșii metabolismului.

Cordul

Este un organ muscular cavitătar, funcție de bază a căruia este propulsarea sângelui în vasele sanguine. Acest lucru este posibil grație contracțiilor ritmice (pe parcursul întregii vieți), care asigură un flux sanguin continuu. O funcție complementară a cordului este cea secretorie – eliberarea *factorului atrial natriu-uretic*.

Peretele cordului este format din 3 tunici: internă – *endocard*; intermediară – *miocard*; externă – *epicard*.

Endocardul este continuarea peretelui venelor ce converg spre atri și arterelor ce emerg de la ventricule. Este format din 4 straturi:

1) *endoteliul* pe membrana bazală, tapetează cavitațiile atriilor și ven-

triculelor, acoperă mușchii papilari, corzile tendinoase din ventricule și valvele inimii;

- 2) *stratul subendotelial* din țesut conjunctiv fibros lax;
- 3) *stratul musculo-elastic* – țesut conjunctiv fibros lax bogat în fibre elastice și cu fascicule mici de celule musculare netede;
- 4) *stratul fibros* – o fâșie de țesut conjunctiv cu component fibrilar bine dezvoltat și numeroase adipocite, conține structuri ale sistemului conductor. În perioada embrionară endocardul se formează din mezenchim în aceeași manieră ca și vasele sanguine, astfel, structura lui în plan general este similară celei a vaselor.

La trecerea atriilor în ventricule și a ventriculelor în aortă și trunchiul pulmonar endocardul se plicaturează, formând *valvulele cordului*, care asigură fluxul unidirecțional al sângelui în inimă. O valvă este formată dintr-un ax central fin din țesut conjunctiv fibros dens acoperit pe ambele suprafețe cu endoteliu.

Miocardul – tunica cea mai bine dezvoltată, este formată din țesut muscular striat cardiac ($\approx 60\%$), țesut conjunctiv, vase sanguine, fibre nervoase (ele formează terminații pe vasele sanguine și nu pe cardiomiocitele lucrătoare!). Miocardul asigură funcția de pompă a cordului. Grosimea sa variază în diferite regiuni, fiind cea mai grosă la nivelul ventriculului stâng, mai subțire în ventriculul drept și cea mai subțire în atri, dar lipsește în zona membranoasă a septului interventricular. Unitatea morfofuncțională a țesutului muscular striat cardiac este cardiomiocitul. Sunt cunoscute 3 tipuri de cardiomiocite:

- 1) *Contractile (tipice, lucrătoare)* – constituie majoritatea celulelor, au formă cilindrică, 1-2 nucleu voluminos eucromatic situați central, numeroase miofibrile și mitocondrii, reticul endoplasmatic neted bine dezvoltat, mulți ribozomi, incluziuni lipidice, de glicogen și de mioglobină.
- 2) *Conductoare (atipice)* – sunt cardiomiocite dispuse doar în cadrul structurilor, care formează sistemul exito-conductor al inimii. Nu au capacitate contractilă, sunt lipsite, sau conțin foarte puține miofibrile. Funcția lor este de a genera și propaga consecutiv în miocardul atriilor apoi în cel al ventriculelor excitații ritmice.
- 3) *Secretoare* – cardiomiocite localizate preponderent în miocardul atriului drept. În citoplasmă conțin granule electronodense cu *factor atrial natriu-uretic*, care joacă un rol important în reglarea echili-

brului hidrosalin (stimulează eliminarea sodiului și a apei din organism prin rinichi) și menținerii volumului sângelui circulant și a tensiunii arteriale.

Cardiomiocitele contractile se unesc între ele cap la cap prin discuri intercalare, constituind lanțuri lungi și ramificate – “fibre” musculare funcționale, care formează rețele întegre separat pentru atri și pentru ventricule cu menținerea orientării elicoidale a lanțurilor. Contractia mușchiului rezultă cu îngustarea cavității și expulzarea sângelui. Miocardul este străbătut de septuri fine de țesut conjunctiv, care însoțesc vasele sanguine. Capilarele sanguine formează o rețea deasă, încât fiecare cardiomiocit contactează cu, cel puțin, un capilar.

Vascularizarea cordului este una de tip terminal (vasele nu formează anastomoze între ele). Prin urmare, într-o serie de afecțiuni, asociate cu îngustarea lumenului arterelor, va apărea boala ischemică a cordului, care poate culmina cu infarctul miocardic.

Între atri și ventricule se află două structuri circulare fibroase, parte a scheletului inimii – *inelele fibroase atrioventriculare*. Aceste inele fibroase servesc ca loc de inserție al fibrelor musculare funcționale ale atriilor de o parte și a ventriculelor – de cealaltă. Totodată, carcasa fibroasă împiedică răspândirea excitațiilor direct de la atri la ventricule, de la ea își au originea miezurile conjunctive ale valvelor valvulelor atrioventriculare. În locul de pornire a aortei și trunchiului pulmonar de la ventricule se află *inelele fibroase arteriale*, care mențin aceste orificii în dehiscență permanentă, de la ele pornesc valvele aortale și ale trunchiului pulmonar. Aceste două perechi de inele, împreună cu septurile interventricular și atrioventricular, tendonul Todaro, trigoanele fibroase drept și stâng formează *scheletul fibros al cordului*.

Epicardul reprezintă foița viscerală a pericardului. Este format dintr-o bază conjunctivă din țesut fibros lax, care aderă la miocard și este acoperită cu mezoteliu. Baza conjunctivă conține vase sanguine și limfatice, nervi, țesut adipos. Epicardul la baza inimii se răsfrânge și continuă cu o foiță parietală, formând împreună o structură în formă de sac – *pericardul*. Foița parietală are o bază groasă, destul de rigidă din țesut conjunctiv dens tapetată cu mezoteliu. Cavitatea dintre foițele pericardului conține o cantitate mică de lichid seros, produs de celulele mezoteliale. Mezoteliul de pe ambele foițe împreună cu lichidul seros din cavitate asigură o glisare ușoară a cordului în timpul contracției.

Miocardul posedă automatism, are capacitate de autostimulare, contracțiile lui ritmice sunt independente de sistemul nervos – ele sunt determinate de propriul sistem de generare și conducere a excitațiilor.

Sistemul excito-conductor al inimii este format din cardiomiocite atipice, localizate între endocard și miocard, organizate în câteva structuri distincte anatomic. Componentele acestui sistem sunt: 1) *nodulul sino-atrial*; 2) *fasciculele internodale*; 3) *nodulul atrio-ventricular*; 4) *fasciculul Hiss* și 5) *fibrelor Purkinje*. Funcția acestui sistem este de a asigura automatismul cordului prin generarea și propagarea excitațiilor către mușchiul cardiac. Fiecare excitație rezultă cu o contracție cardiacă. Generarea unui impuls datorează capacității cardiomiocitelor atipice de a se autodepolariza. Între componentele sistemului excitoconductor există ierarhie funcțională. În normă ritmul excitațiilor este impus de generatorul de impulsuri (*pacemaker-ul*) reprezentat de nodul sino-atrial. Celulele lui au cea mai înaltă frecvență de autoexcitare (cca 80 pe minut), determinând astfel frecvența contracțiilor cardiace. Restul structurilor asigură doar funcția de conducere. Sistemul excito-conductor conferă cordului autonomie funcțională, sistemul nervos vegetativ intervenind doar în modularea frecvenței și forței de contracție.

Există 3 tipuri de celule musculare cardiace atipice: P – *pacemaker* (formatoare de ritm), T – de *tranziție* și F – *fibrilare*. Celulele P constituie nodulul sino-atrial – sunt de dimensiuni mici, rotunjite, cu un nucleu localizat central, număr de miofibrile redus situate haotic la periferia citoplasmei, nu formează discuri intercalare. Celulele T formează căile internodale și nodulul atrioventricular. Prezintă caractere morfologice intermediare între celulele P și cardiomiocitele lucrătoare. Celulele F formează fasciculul Hiss, ramurile lui și fibrelor Purkinje, dispuse în stratul subendocardial al ventriculelor și septului interventricular. Sunt cele mai voluminoase celule musculare cardiace, din care cauză deseori în secțiuni nu nimerește nucleul unora. Nucleul este situat excentric, puținele miofibrile sunt amplasate la periferia citoplasmei, centrul fiind ocupat de numeroase granule de glicogen. Celulele sunt legate între ele prin nexusuri. Abundența de incluziuni de glicogen conferă celulelor F, la colorația uzuală cu hematoxilină-eozină, un aspect roz-palid.

Afecțiuni ale structurilor sistemului excito-conductor pot conduce la dereglarea ritmului contracțiilor inimii (aritmii) și chiar la stop cardiac.

Vasele sanguine

Vasele sanguine prezintă o rețea de conducte (tuburi) de diferit diametru formate prin ramificări succesive a vaselor mari, care pornesc de la cord și, apoi, prin confluența vaselor mici cu formarea vaselor mari, care conduc sângele spre inimă. În plan general vasele sanguine au structura peretelui asemănătoare, dar cu particularități în dependență de funcția fiecăruia în cadrul sistemului circulator.

Deosebim următoarele tipuri de vase sanguine:

1. *Artere* – vasele care conduc sângele de la inimă.
2. *Arteriolo* – artere de calibru mic, care preced capilarelor.
3. *Capilare* – cele mai mici vase, unde are loc schimbul de gaze, nutrienți și metaboliți.
4. *Venule* – vasele care colectează sângele din capilare.
5. *Vene* – vasele, care conduc sângele spre inimă.
6. *Anastomozele arteriolo-venulare* – vase-șunturi, care drenează sângele din arteriolo direct în venule.

Arteriolo, capilarele, venulele și anastomozele arteriolo-venulare constituie *patul microcirculator*, sediul unde se realizează funcțiile sângelui.

Toate vasele au un perete format din 3 tunici: internă – *intima*, medie – *media* și externă – *adventicea*. Cele mai importante modificări și particularități de structură, în funcție de tipul vasului, le suportă tunica medie, componentele tisulare ale căreia sunt perfect adaptate la funcțiile vasului.

Arterele sunt acele vase care asigură transportul sângelui de la cord spre periferie – la organe, țesuturi, celule. Se deosebesc 3 tipuri de artere: *elastice* – arterele care încep de la ventricule (aorta și trunchiul pulmonar); *musculoelastice* sau *mixte* – ramificațiile aortei (arterele subclaviculare, carotide, trunchiul brahiocefalic, arterele iliace comune); *musculare* – toate celelalte artere extra- și intraorganice.

Arterele elastice au intima formată din 3 straturi. Primul este reprezentat de *endoteliu*, care este o continuare a endoteliului ventricular. Al doilea strat, amplasat după membrana bazală a endoteliului, se numește strat *subendotelial* și este o fâșie îngustă de țesut conjunctiv fibros lax cu fibre de colagen și fibre elastice, între care se întâlnesc celule musculare netede solitare sau în fascicule mici. Al 3-lea strat este reprezentat de un *plex din fibre elastice*, care continuă cu tunica medie fără limită clară.

Media arterelor elastice este compusă din 50-60 *membrane elastice*

fenestrate, fibre elastice și miocite. Membranele elastice fenestrate sunt formate din fibre de elastină aranjate compact, dar cu formare de ochiuri – “ferestre”. Membranele elastice în secțiunile transversale a vasului arată la microscop ca stricturi concentrice ondulate. Fibrele elastice trec dintr-o membrană în alta formând o structură tridimensională complexă pe toată grosimea mediei. Între membrane și fibrele rețelei sunt situate celulele musculare netede și substanță amorfă bogată în glicozaminoglicani. Prezența numeroaselor componente elastice în media acestor artere asigură adaptarea lor la șocurile sistolice, la care sunt supuse pe parcursul întregii vieți. Particularitățile structurale ale mediei permit aortei și trunchiului pulmonar să se dilate în sistolă și să revină la starea inițială în diastolă. Astfel, dacă în ventriculul stâng în sistolă presiunea atinge 140 mm Hg, iar în diastolă coboară la 0 mm Hg, în aortă presiunea oscilează corespunzător de la 140 la 90 mm Hg. Pe parcurs, odată cu ramificările succesive ale arterelor și datorită elasticității lor, oscilațiile presiunii devin tot mai mici, încât la nivelul capilarelor fluxul de sânge să devină uniform. Conform clasificării funcționale arterele elastice se numesc artere de compresie, sau de amortizare.

Tunica adventice este formată din țesut conjunctiv fibros lax cu fascicule groase de fibre de colagen și fibre elastice. În adventice se localizează vasele sanguine (*vasa vasorum*), vase limfatice, nervi, terminații nervoase și numeroase adipocite. Adventicea limitează extensiunea excesivă a peretelui vasului.

Arterele musculoelastice (mixte) sunt vasele mari, care pornesc nemijlocit de la aortă și trunchiul pulmonar. În structura acestor vase se regăsesc particularitățile structurale atât a arterelor de tip elastic, cât și a celor musculare. Intima este formată din endoteliu, strat subendotelial și membrană elastică internă (în loc de plex fibroelastic cum e la arterele elastice). Media este formată din aceleași componente ca și la aortă, doar că gradual scade numărul membranelor elastice și crește cel al miocitelor până la egalare, apoi spre prevalarea elementelor musculare. Media continuă cu adventicea, identică cu structura celei a arterelor elastice.

Arterele musculare (de distribuție) – sunt cele mai numeroase artere. Intima are aceleași straturi ca și arterele mixte, doar că stratul subendotelial nu conține miocite și membrana elastică internă este mai pronunțată. În secțiunile histologice transversale membrana elastică internă are contur ondulat (rezultat al fixării materialului) și se colorează slab la colorare cu

hematoxină-cozină. Au o tunică medie groasă, formată preponderent din celule musculare netede, aranjate spiralat în numeroase straturi (pot atinge 40). Numărul de straturi de miocite este în raport direct cu diametrul vasului. Pe lângă miocite, media acestor artere mai conține fibre de colagen, fibre elastice, puține fibre reticulare, substanță amorfă bogată în glicozaminoglicani. Tunica medie este separată de adventice prin membrana elastică externă. Ea este mai subțire decât cea internă și, deseori, nu e o structură continuă. În țesutul conjunctiv lax al adventice se află vase sanguine, nervi, vase limfatice.

Patul microcirculator este format din arteriole și metaarteriole, capilare, venule și anastomoze arteriolo-venulare.

Arteriiolele – ramificările mici ale arterelor, diametrul extern al cărora nu depășește 0,5 mm, lumenul îngust pe secțiuni transversale apare festonat din cauza că nucleele endoteliocitelor proemină în lumen. Intima este formată din endoteliu pe membrană bazală și un strat subendotelial foarte subțire, care cu greu se deosebește la microscop. Media constă din 2-3 straturi de miocite, dispuse spiralat. Membrana elastică internă este slab dezvoltată, cea externă lipsește. Adventicea din țesut conjunctiv lax la fel este foarte subțire. Arteriiolele, de rând cu arterele de calibru mic, constituie vasele de rezistivitate, constricția și relaxarea lor prezintă principalul mecanism de reglare și menținere a presiunii sanguine sistemice, cât și de distribuire a sângelui către țesuturi.

Metaarteriiolele – este de fapt segmentul terminal al arteriiolelor (se mai numesc *arteriiole terminale*). Capătul lor distal, la ramificare, dă naștere capilarelor, din care cauză se mai numesc și *arteriiole precapilare*. Sunt lipsite de membranele elastice internă și externă. Media este formată doar dintr-un singur strat discontinuu de miocite. La locul de ramificare în capilare celulele musculare ale media formează un inel complet – *sfincterele precapilare*, constricția cărora exclude circulația prin capilarele care le urmează.

Capilarele – cele mai mici vase, diametrul cărora variază de la 4,5-7 μm în mușchi, sistemul nervos, plămâni, la 7-11 μm în piele, mucoase și până la 30-40 μm în ficat, splină. Diametrul capilarelor mici permite trecerea eritrocitelor doar într-un singur rând. Lungimea unui capilar nu depășește 50 μm , lungimea totală a tuturor capilarelor este de cca 100 km. Diametrul sumar al capilarelor organismului uman depășește mai mult de 800 ori diametrul aortei ceea ce determină presiunea joasă a sângelui în

capilare. Viteza de curgere a sângelui prin aceste vase este de 1000 ori mai mică decât în aortă (0,3 mm/s și respectiv 320 mm/s). Fluxul lent și uniform al sângelui, contactul intim al citolemei eritrocitelor cu peretele capilarului, cât și grosimea foarte mică a acestuia facilitează schimbul de gaze între sânge și țesuturi prin difuziune. Transportul bidirecțional (substanțe nutritive, metaboliți, medicamente) prin peretele capilarului are loc transcelular (prin difuziune sau transport activ) ori, în unele capilare, prin spațiile intercelulare. Apa și substanțele hidrofille cu diametrul mai mic de 1,5 nm și greutatea moleculară de până la 10 kDa traversează peretele prin difuziune.

În țesuturi capilarele formează rețele, anse, glomeruli.

Peretele unui capilar este format din 3 straturi. Stratul intern îl constituie *celulele endoteliale* aranjate pe membrana bazală. La exterior de endoteliu, în dedublările membranei bazale, sunt situate *pericitele*. Al treilea strat este format din celule *adventiceale*.

Celula endotelială este o celulă epitelială poligonală, alungită și aplatazată, axul longitudinal al căreia corespunde cu al capilarului. Înălțimea ei nu depășește 0,2 μm , fiind mai mare doar în locul amplasării nucleului, care determină apariția unei proeminări a celulei în lumenul capilarului. Endoteliocitul are, de regulă, un singur nucleu, localizat central. Nucleul este hiperchrom, nucleolul la microscopul optic nu poate fi văzut. Citoplasma are aspect oxifil, conține organite de tip general – reticul endoplasmatic rugos și aparat Golgi slab dezvoltate, ribozomi, mitocondrii. Celulele endoteliale dețin microfilamente de actină și filamente intermediare de vimentină. Din structurile tranzitorii cele mai numeroase sunt veziculele de pinocitoză. Aceste vezicule pot fi solitare sau numeroase, aranjate în lanț de la o suprafață a celulei la cealaltă, formând astfel canale transendoteliale. Aceste vezicule sunt expresia procesului activ de transcitoză. De rând cu veziculele de transport în endoteliocite se află vezicule de secreție specifice acestor celule – granulele sau corpusele Weibel-Palade în formă de paletă. Două cele mai importante substanțe din aceste granule sunt factorul von Willebrand și P-selectina. Prima, este o proteină implicată în coagularea sângelui, iar a doua joacă un rol important în procesele inflamatorii prin facilitarea diapedezei leucocitelor. Modularea fluxului sanguin și a rezistenței vasculare este asigurată de sinteza și secreția factorilor vasoconstrictori (endotelina, prostaglandina H_2 , tromboxanul A_2 , enzima de conversie a angiotensinei), cât și a celor vasodilatatori (relaxina, NO, prostaciline).

Endoteliocitele mai sunt implicate în secreția unei largi varietăți de substanțe biologice active – diferite citokine și un șir de factori de creștere.

Pericitul, cunoscut și ca celula Rouget, este întâlnit la capilare și venele. Este localizat în dedublarea membranei bazale, prezintă o celulă aplatizată, mai mică decât celula endotelială, cu nucleu mare, bogat în heterocromatină. Are funcția de a menține stabilitatea structurală a capilarului. Datorită prezenței în citoplasmă a miofilamentelor, sunt capabile de contracție, funcție care este dirijată de NO produs de celula endotelială. Este o celulă slab diferențiată, de origine mezenchimală, care sub inducția anumitor factori de creștere se poate diferenția fie spre o celulă endotelială, fie spre o celulă musculară netedă. Dețin pe suprafața lor terminații nervoase, formează joncțiuni comunicante (nexusuri) cu celulele endoteliale.

Celula adventițială este o celulă nediferențiată a țesutului conjunctiv, acoperă capilarul la exterior, se poate diferenția în fibroblast, adipocit.

Structura capilarelor variază în diferite organe. În baza particularităților morfologice deosebim 3 tipuri de capilare sanguine: continui *somatice*, continui *fenestrate*, discontinui *sinusoide*.

Capilarele somatice sunt situate în țesuturile musculare, țesutul nervos, plămâni, țesutul conjunctiv și glandele exocrine, participă la formarea barierelor hemato-țesulare. Celulele endoteliale formează joncțiuni ocludente. Dintre toate tipurile, capilarele continui sunt cele mai înguste și mai puțin permeabile.

Capilarele fenestrate au permeabilitate mai înaltă ca cele de tip somatic, ceea ce facilitează schimbul de substanțe între sânge și țesuturile adiacente. Pentru acest tip de capilare este caracteristică prezența unor orificii (fenestre), ce străbat grosimea citoplasmei celulelor endoteliale. Din partea luminală, fenestrele sunt acoperite cu o diafragmă glicoproteică care asigură pasajul selectiv al substanțelor la acest nivel.

Încă nu este clar stabilit dacă fenestrele reprezintă structuri stabile, permanente ale celulei endoteliale, sau apar în momentul formării unei vezicule de transport mari, care unește versanții adluminal cu cel abluminal al celulei.

Capilarele sinusoide sunt largi (lumenul poate atinge 40-50 μm) și au traiect sinuos. Între celulele endoteliale sunt prezente spații largi, membrana bazală prezintă discontinuități sau chiar poate lipsi. Acest tip de capilare se întâlnește în organele sistemului hemopoietic și de protecție imună (măduva osoasă, splină, ganglioni limfatici) și în ficat. Prin discontinuitățile peretelui are loc trecerea liberă a plasmii sanguine, dar și pasajul selectiv a elementelor figurate ale sângelui în hemopoieză.

Venulele sunt componentele patului microcirculator, care se formează la confluența capilarelor. Se deosebesc 3 tipuri de venule:

- 1) *Postcapilare* – sunt mai largi decât capilarele și conțin în peretele lor un număr mai mare de pericite. Din punct de vedere funcțional sunt similare capilarului, participă la schimbul de gaze și substanțe. Dacă transportul diferitor substanțe și gaze din vas în interstițiu are loc la nivelul segmentului arterial al capilarelor, atunci transportul invers se petrece preponderent la capătul lui venos și în venulele postcapilare.
- 2) *Colectoare* – rezultă prin fuzionarea câtorva venule postcapilare. În perete, numărul de pericite este în creștere, dar apar și celulele musculare netede.
- 3) *Musculare* – se formează la unirea mai multor venule colectoare. Reprezintă segmentul structural terminal a patului microcirculator, fiind cele mai mari venule, cu strat continuu de miocite în peretele său.

Anastomozele arteriolo-venulare reprezintă vase cu structură asemănătoare celei a arteriolelor, care fac conexiuni între segmentul inițial al patului microcirculator (arteriolele) și cel distal (venulele), evitând rețeaua de capilare. Astfel, împreună cu metarteriolele, anastomozele arteriolo-venulare participă la reglarea fluxului de sânge prin capilare. În funcție de structura lor anastomozele se împart în două grupuri: șunturi veritabile și *semișunturi* sau șunturi false. În cazul șunturilor adevărate, conexiunea între o arteriolă și o venulă este directă. Structura mediei acestor vase, care leagă arteriola de venulă poate varia, astfel deosebim mai multe tipuri histologice de anastomoze veritabile: de tip glomic, de tip periniță ș.a. Trăsătura comună pentru toate tipurile de șunturi este prezența în peretele lor a unui grup de miocite netede, care formează *sfincterul șuntului*. Semișunturile, spre deosebire de șunturi, tot sunt o comunicare între arteriole și venule, doar că joncțiunea între aceste două compartimente nu este una directă, ci se realizează prin intermediul unui capilar. În porțiunea inițială a capilarului comunicant (partea arteriolară), de asemenea este localizat un sfincter. În cazul șunturilor adevărate sângele arterial este deviat spre patul venos în cantități relativ mari, în timp ce prin semișunturi trece o cantitate mică de sânge, în capilarul interpus parțial se produce schimbul de gaze.

De exemplu în mușchii în stare de repaus mai mult de jumătate din capilare nu sunt perfuzate, anastomozele sunt deschise, ceea ce permite devierea unei cantități însemnate de sânge de la arteriole direct în venule. În

cazul unui stres fizic, survine hipoxia tisulară, ca urmare a utilizării intense a O_2 de către fibrele musculare. Miocitele sfincterelor sunt sensibile la hipoxie (dețin terminații nervoase și chemoreceptori) și reacționează prin contracție, ceea ce duce la închiderea anastomozelor și direcționarea întregului volum de sânge circulant prin rețeaua de capilare, acoperind astfel necesitățile tisulare în O_2 . Pe lângă chemoreceptori, sfincterele sunt dotate și cu termoreceptori. La temperaturi înalte a mediului anastomozele sunt închise, sângele circulă prin capilare și cedează căldura, iar la temperaturi joase ele se deschid, circulația prin capilare scade, păstrându-se astfel căldura.

Cele mai numeroase anastomoze se întâlnesc în piele, fiind responsabile, în primul rând, de termoreglare.

Venele

Sunt vasele sanguine ce colectează sângele de la venule și îl conduce spre atriile cordului. În plan general venele au structură asemănătoare cu cea a arterelor. Peretele lor este constituit din *intimă*, *medie* și *adventicee*. Datorită faptului, că presiunea sângelui în vene este mai mică decât în artere și prin vene sângele nu este propulsat de inimă, există câteva particularități ale structurii lor:

- venele au lumenul mai larg în comparație cu arterele, pe care le însoțesc;
- în preparatele histologice lumenul venelor este deseori colabat și conține sânge;
- peretele venelor este mai subțire decât a arterelor;
- venele nu au membrane elastice internă și externă;
- venele au adventicea bine dezvoltată (2/3 din grosimea peretelui) și media mai subțire (la artere media constituie cca 2/3 din grosimea peretelui);
- venele situate mai jos de nivelul inimii sunt dotate cu valvule.

Majoritatea venelor sunt vase de calibru mic și mediu – cu diametrul de 1-9 mm. Endoteliul intimei este urmat de un strat subendotelial foarte subțire, media constă din bandele mici din celule musculare netede intersectate de fibre reticulare și o rețea fină de fibre elastice. Trunchiurile venoase, care se varsă în inimă, sunt vase largi, cu intima bine dezvoltată. Media acestor vene la fel este groasă, formată din câteva straturi de miocite și mult țesut conjunctiv. Adventicea bine dezvoltată conține fascicule de miocite orientate longitudinal.

Valvulele venelor din partea inferioară a corpului prezintă plici semi-lunare a intimei vasului proiectate în lumen, orientate cu cupa spre inimă, și care împiedică fluxul retrograd al sângelui. Valvele valvei au miezul din țesut conjunctiv bogat în fibre elastice acoperit pe ambele suprafețe cu endoteliu. Valvulele sunt deosebit de numeroase în venele membrilor.

Dilatarea venelor picioarelor cu insuficiența valvulelor conduce la formarea varicelor.

În aspect structural, referitor la componența tisulară a tunicii media, venele se împart în două grupuri: *musculare* și *fibroase* (amusculare). Venele musculare, la rândul său, se împart în vene musculare cu component muscular: a) slab dezvoltat (vene mijlocii din sistemul venei cave superioare); b) vene musculare cu component muscular mediu dezvoltat (vene mari din sistemul venei cave superioare, și mijlocii a sistemului venei cave inferioare); c) vene musculare cu component muscular bine dezvoltat (vene mari ale membrilor inferioare, venele iliace, vena cavă inferioară). Cu cât vena este situată în corp mai jos, cu atât presiunea hidrostatică a sângelui este mai înaltă, deci și țesutul muscular din media este mai dezvoltat. Venele din cavitatea abdominală conțin în adventice fascicule de miocite netede, care împiedică distensia vasului.

Venele amusculare (de tip fibros) nu au tunica media, intima este urmată de țesutul conjunctiv al structurii în care se află vasul, nu se colabază, nu conțin valvule. Se întâlnesc în creier, meninge, splină, oase, retina ochiului, placenta.

Sistemul vascular limfatic

Sistemul vascular limfatic prezintă o rețea de vase în țesutul conjunctiv al organelor, care colectează surplusul de lichid tisular, numit limfă, și îl reîntoarce în patul venos al sistemului circulator sanguin. Surplusul de lichid în țesuturi se formează din cauza, că la nivelul capilarelor sanguine, în procesul schimbului de substanțe, nu toată apa care părăsește capilarul la capătul lui arterial revine în sânge la capătul venos – o parte rămâne în țesut. La această apă se mai adaugă apa metabolică. Vasele limfactice drenează toate organele, cu excepția măduvei osoase și celor ale sistemului nervos.

Sistemul circulator limfatic, spre deosebire de cel sanguin, începe în țesuturi cu *capilarele limfatice* (capilare oarbe, "fund de sac"). Capilarele au perete subțire, format doar dintr-un strat endotelial pe membrană bazală discontinuă, nu conțin pericite. Endoteliocitele atenuate nu formează zo-

nule ocludente, între ele sunt fisuri largi ceea ce permite trecerea liberă a lichidului tisular cu tot conținutul lui – eventuali microbi, virusuri, celule moarte sau fragmentele lor, celule canceroase. Suprafețele externe a celulelor sunt ancorate de structurile țesutului conjunctiv prin fibre reticulare și elastice. Capilarele limfatice se varsă în vasele colectoare, ele la rândul lor confluează cu formarea vaselor limfatice mici, medii, apoi mari – până la două ducturi limfatice, care readuc limfa în circulația sanguină. Vasele limfatice medii și mari au structura similară cu cea a venelor, dar lumenul lor este mai larg, peretele mai subțire – în el cu greu se deosebesc tunicile. La fel ca și venele sunt dotate cu valvule, care asigură fluxul unidirecțional al limfei. În ducturile limfatice tunica media conține straturi de miocite orientate circular și longitudinal. Pe traiectul vaselor limfatice sunt interpușe nodurile (ganglionii) limfatice, în care limfa se purifică înainte de a reveni în circulația sanguină.

Embriogeneza sistemului circulator

Toate componentele acestui sistem se dezvoltă din mezenchim, excepție fiind cordul, care are origine embrionară dublă – din mezenchim și din plăcile mioepicardiale ale foițelor viscerale ale splanhnotomului.

Formarea vaselor sanguine începe în ziua a 18-19-a cu apariția așa-numitor insule vasculare Wolf-Pander, primele în mezenchimul peretelui sacului vitelin, iar apoi și în mezenchimul embrionului. Celulele de la periferia insulei Wolf-Pander se diferențiază în angioblaste și vor da naștere endoteliului vascular, iar cele din centru – spre hemoblaste, care vor da naștere primelor clemente figurate ale sângelui – megalocitelor. Insulele vasculare inițial în formă de veziculă (angiochist) se alungesc, formează cordoane angioblastice, care confluează, formând o rețea vasculară. Către ziua 22 începe circulația sanguină. Celelalte componente tisulare ale vaselor – țesuturile muscular și conjunctiv se formează din mezenchimul înconjurător. Dezvoltarea sistemului vascular are loc prin 2 mecanisme: vasulogeneză – formarea unui vas din mezenchim și angiogeneză – formarea de vase noi din cele preexistente prin înmugurire.

Endocardul inimii se dezvoltă din mezenchim prin același mecanism, ca și vasele sanguine, păstrându-și, în fond, structura lor. Miocardul și epicardul se dezvoltă din zone predestinate ale splanhnotomului – plăcile mioepicardiale.

14. SISTEMUL ORGANELOR HEMOPOIETICE ȘI DE PROTECȚIE IMUNĂ

Sistemul hemopoietic și de protecție imună include organe, structuri și celule solitare distribuite în tot organismul. Funcția principală a acestui sistem este producerea de elemente figurate ale sângelui, inclusiv și a celulelor imunocompetente.

Celulele imunocompetente realizează un mecanism specific de protecție a organismului de microorganisme (microbi, bacterii, virusuri), de substanțe macromoleculare străine și eliberarea organismului de propriile structuri modificate (celule canceroase, celule afectate de virusuri, macromolecule alterate sau apărute în urma pervertirii sintezei). Celulele acestui sistem sunt capabile să deosebească propriile structuri și macromolecule de cele străine sau proprii, dar modificate. În unele situații sistemul imun poate reacționa cu propriile structuri, cauzând boli autoimune, uneori fatale pentru organism. Sistemul imun include un șir de organe: *centrale* – măduva osoasă și timusul; *periferice* – nodurile (ganglionii) limfatice, splina, amigdalele, apendicele, nodulii limfoizi, cât și celule libere (limfocite și celule aparținând sistemului mononuclear-fagocitar, care sunt prezente în sângele circulant, limfă, țesutul conjunctiv), și care participă în reacțiile imune. Răspândirea largă a structurilor limfoide și circulația permanentă a limfocitelor în sânge, limfă și țesutul conjunctiv asigură organismului o protecție eficientă.

De rând cu parenchimul format de celulele imunocompetente, organele limfoide includ stroma – o rețea tridimensională formată din celule epiteliale (timus) sau țesut reticular (toate celelalte organe ale sistemului). Această îmbinare de celule epiteliale sau țesut reticular cu celulele imune stă la baza organizării structurale a organelor limfoide: timusul, splina, nodurile limfatice. O altă particularitate structurală comună pentru organele acestui sistem este prezența unei rețele largi de capilare sinusoidale și a unui număr mare de macrofage.

Limfocitele sunt celule comune pentru ambele categorii de organe limfoide. În organele centrale – timusul și măduva oaselor – își au originea

respectiv T-limfocitele și B-limfocitele. Din aceste organe limfocitele migrează în așa-numitele organe limfoide periferice – splina, nodurile limfatice, nodulii limfoizi solitari, amigdalele, apendicele, plăcile Peyer, unde aceste celule proliferază, desăvârșesc diferențierea și realizează reacțiile de protecție imună. Pe parcursul evoluției au apărut două mecanisme de protecție imună. Primul este imunitatea *celulară*, în care celulele imuno-competente reacționează și distrug microorganisme, celule străine și celule infestate de virusuri. Acest mecanism al imunității este mediat de limfocitele T. Un alt mecanism al imunității este cel *umoral* realizat prin prezența în umorile organismului a glicoproteinelor (imunoglobuline) numite anticorpi, care inactivează sau distrug substanțele străine. Anticorpii sunt produși de plasmocite, care derivă din limfocitele B activate.

În cadrul descrierii organelor acestui sistem se utilizează termenii "țesut mieloid" și "țesut (sau organ) limfoid". Nu sunt tipuri deosebite de țesut – sunt varietăți ale țesuturilor mediului intern (conjunctive), doar se specifică, că este țesut al măduvei (gr. mielos – măduva oaselor), sau că parenchimul este constituit din limfocite.

Măduva oaselor

Măduva oaselor este unul din cele mai mari organe ale organismului uman – 4-5% din masa corpului (cca 3,5 kg) și principalul organ hemopoietic la adult. În condiții normale producerea de celule sanguine în măduvă este perfect ajustată la funcțiile organismului, la necesitățile lui în procesele de adaptare. Măduva își sporește prompt și semnificativ activitatea într-un timp foarte scurt în funcție de solicitări.

Măduva se află în canalele medulare ale oaselor tubulare, cât și în cavitățile oaselor spongioase scurte și plate și epifizele oaselor lungi. După aspectul și structura ei deosebim *măduvă roșie*, hematogenă și *măduvă galbenă*. Prima este activă, a doua – nu; aspectul galben al ultimei se datorează conținutului sporit de adipocite. La naștere toată măduva este roșie, activă. La adult în anumite condiții (ex. hipoxie, hemoragie, afecțiuni a măduvei) măduva galbenă se poate transforma în măduvă roșie.

Măduva roșie a oaselor este alcătuită din stromă, cordoane și insule hemopoietice, capilare sinusoide. Capilarele sinusoide constituie cca 30% din volumul măduvei. Stroma prezintă o rețea tridimensională din celule reticulare apofizate și fibre reticulare foarte fine, în care sunt suspendate celulele hemopoietice și macrofagele. Reticulocitele au rol important în

dezvoltarea elementelor figurate. Pe lângă funcția de suport, ele sintetizează componentele fibrilare și amorse ale matricei intercelulare, produc factori de creștere și molecule de adeziune, fagocitează resturile celulare apărute în urma apoptozei unor celule. Din punct de vedere funcțional celulele reticulare ale stromei pot fi clasificate în următoarele tipuri:

- celule slab diferențiate (tinere);
- celule de tip fibroblastic (sintetizează componentele matricei);
- celule cu activitate macrofagică;
- celule nemijlocit implicate în hemopoieză – celule doice.

Matricea măduvei oaselor, de rând cu colagenul de tip I și III, conține fibronectină, laminină și proteoglicani. Laminina, fibronectina și alte substanțe ale matricei interacționează cu receptorii celulari și leagă celulele de matricea intercelulară. Sinusoidele sunt formate dintr-un strat continuu de celule endoteliale pe membrană bazală. Unele regiuni ale endoteliului sunt foarte subțiri (epiteliu puternic atenuat) și servesc ca pasaje pentru migrarea celulelor mature din măduvă în sânge. Capilarele sinusoide sunt împrejmuite de celule reticulare și o rețea de fibre reticulare. Diabaza (trezirea) celulelor mature din măduvă în circulație este controlată de factori declanșatori, produși ca răspuns la necesitățile organismului. Sunt cunoscute un șir întreg de substanțe cu acțiune permisibilă, printre care componentul C₃ al complementului (complementul este un set de proteine serice imunologic active), hormonii glucocorticoizi și androgeni, unele toxine bacteriene. Parenchimul măduvei este format din totalitatea precursorilor elementelor figurate, celulelor în curs de maturare cât și celulelor mature. Celulele în curs de dezvoltare formează insule în jurul celulelor reticulare ale stromei și a macrofagelor.

Funcțiile de bază ale măduvei sunt:

- producerea de celule ale sângelui;
- diferențierea antigenindependentă a limfocitelor B;
- distrugerea celulelor roșii îmbătrânite;
- stocarea în macrofage a ionilor de fier în urma degradării hemoglobinei.

Macrofagele din măduvă sunt situate extravascular, în jurul sinusoidelor și își întind prelungirile citoplasmice în lumenul lor printre celulele endoteliale. Globulele roșii ale sângelui se maturizează în preajma macrofagelor, care servesc ca donatori de ioni de fier pentru eritrocite. La fel și

megacariocitele se află lângă sinusoid, își slobod în lumen expansiunile citoplasmatic, de la care se detașează plachetele sanguine.

Timusul

Timusul este un organ limfoepitelial situat în mediastinul anterior. Este format din doi lobi legați cu un istm. Timusul atinge maximul dezvoltării spre perioada pubertății. Spre deosebire de celelalte organe hemopoietice, care își au originea exclusiv din mezenchim, timusul are origine embrionară dublă. Limfocitele (parenchimul) timusului provin din celulele mezinchimale (din măduva hematogenă), ele invadează primordiul stromei epiteliale care se dezvoltă din endodermul receselor branhiiale III și IV. Timusul are *capsulă* din țesut conjunctiv lax care împreună cu vasele sanguine și nervii penetrează organul, împărțindu-l în *lobuli* incompleți. La microscop fiecare lobul are o zonă periferică întunecată, cunoscută ca *cortex*, și o zonă centrală, mai clară, numită *medulă*.

Cortexul lobulului este format dintr-o populație numeroasă de limfocite mici în proces de dezvoltare – timocite, celule epitelio-reticulare, macrofage și limfocite mari. Celulele epitelio-reticulare sunt voluminoase, stelate, cu nucleu oval slab colorat. Epiteliocitele jonctionează între ele prin desmozomi. În citoplasma lor se conțin fascicule de tonofilamente de keratină, ceea ce confirmă originea epitelială a acestor celule.

Proliferarea intensă a limfocitelor în timus în perioada embrionară și prepubertară este asigurată și potențiată de celulele epiteliale. Deoarece celulele epiteliale sunt legate prin desmozomi situați la extremitățile prelungirilor citoplasmatic, se formează o rețea (reticulum) tridimensională de celule epiteliale (de aici și numirea reticulo-epiteliale). Deoarece proliferarea limfocitelor se produce anume în cortex, aici se acumulează un număr enorm de limfocite imature. Majoritatea din aceste celule mor (apoptoză, are loc selecția celulelor) și sunt fagocitate de macrofage. Un număr mai mic de limfocite mature, imunocompetente migrează din cortex în medulă, unde la nivelul venulelor postcapilare trec în circulația sanguină. Aceste celule vor migra în organele limfoide periferice unde se vor cantona în zonele T-dependente și nu vor mai reveni în timus.

Medula lobulului constă dintr-un număr mare de celule reticulo-epiteliale și numeroase limfocite mari și medii cu nucleu lucid, ceea ce redă medulei o colorare mai clară decât a cortexului. Medula conține de asemenea *corpusele timici* (Hassal), caracteristici pentru această zonă a timusului. Corpusele Hassal prezintă structuri formate din celule stromale în proces

de degenerare aranjate concentric. În citoplasma lor se conțin numeroase granule de keratohialină și filamente de keratină. Corpusculii au dimensiuni diferite în dependență de gradul de dezvoltare. Odată cu înaintarea în vârstă numărul de corpusculi crește. Semnificația funcțională a acestor structuri nu este cunoscută.

Vascularizarea timusului. Arterele pătrund în timus prin capsula lui, se ramifică și penetrează organul de-a lungul septurilor de țesut conjunctiv. Arteriiolele părăsesc septurile și penetrează lobulul. La limita între cortex și medulă arteriiolele se ramifică în rețele de capilare separat pentru zona corticală și cea medulară a lobulului. Sângele din capilare este colectat de venele și vene la fel separat din fiecare zonă, pe parcurs venele ambelor zone confluează asigurând un eflux comun. Capilarele timusului sunt de tip continuu cu o membrană bazală groasă. Capilarele cortexului sunt înconjurate cu o teacă din celule reticulo-epiteliale, astfel formându-se *bariera hemato-timică*. Ea constă din endoteliul nefenestrat al capilarului, membrana lui bazală, pericite, membrana bazală a celulelor reticulo-epiteliale și însăși celulele reticulo-epiteliale. Între cele două membrane bazale se cantonează macrofage. Această barieră împiedică pătrunderea antigenelor din sângele circulant în parenchimul cortexului, unde se produce diferențierea limfocitelor T – diferențiere *antigenindependentă*. În medula lobulului capilarele nu au barieră. Timusul nu are vase limfatice aferente, un număr redus de vase limfatice eferente apare în pereții vaselor sanguine și în țesutul conjunctiv al septurilor și capsulei timusului.

Histofiziologia timusului. Timusul atinge cel mai înalt grad de dezvoltare imediat după naștere (comparativ cu masa corpului); după perioada de pubertate el este supus involuției – involuția de vârstă. Timusul este permanent repopulat cu celule derivate din măduva oaselor. Aceste celule își încep aici diferențierea în T-limfocite și părăsesc timusul prin vasele sanguine ale medulei ca T-limfocite imature. Aceste celule migrează în organele limfoide periferice, în zonele T-dependente, unde se maturizează. Aici, după contactarea antigenului, se produce proliferarea și diferențierea *antigendependentă* a T-limfocitelor. La mamifere zonele T-dependente a organelor limfoide periferice sunt: zona paracorticală (cortexul intern) a nodurilor (ganglionii) limfatice, tecile periarteriale ale pulpei albe din splină, cât și unele zone ale plăcilor Peyer din ileon.

B-limfocitele se cantonează în nodulii limfoizi ai splinei, nodurilor limfatice, plăcilor Peyer, amigdalelor, apendicelui, nodulii solitari.

Timusul deține și funcție endocrină, produce un șir de factori de creștere de origine proteică, care stimulează proliferarea și diferențierea T-limfocitelor, dar influențează și multe alte procese din organism – creșterea, dezvoltarea, formarea organelor limfoide periferice. Sunt identificați patru din acești factori: alfa-timozina, timopoetina, timolina și factorul umoral timic.

Timusul este receptiv la diferite acțiuni hormonale. Injectarea hormonilor cortexului suprarenalelor sau a ACTH reduce numărul de limfocite și rata lor mitotică, provoacă atrofia cortexului lobulilor timusului. Asemenea schimbări se produc și în reacțiile stres. Fenomenul este numit *involuția accidentală* a timusului. Hormonii sexuali masculini și feminini la fel accelerează involuția timusului, castrarea are efect invers. Somatotropina hipofizară stimulează nespecific dezvoltarea timusului (ca are un efect general asupra creșterii corpului).

Nodurile limfatice

Nodurile limfatice (lat. *Nodus lymphaticus*; deseori se utilizează termenul *ganglion limfatic*, cea ce nu corespunde Nomenclatorului Histologic) prezintă formațiuni sferice, ovoide, sau în formă de bob. Ele sunt distribuite în tot corpul de-a lungul vaselor limfatice. Grupuri de noduri limfatice întâlnim în fosa axilară, regiunea inguinală, de-a lungul vaselor mari ale gâtului, în număr mare – în abdomen și cutia toracică. Nodurile limfatice constituie filtre dispuse consecutiv pe traiectul vaselor limfatice și constituie un mecanism eficient de protecție împotriva microorganismelor, care pătrund în țesuturi, dar și pentru reținerea celulelor canceroase. Tot lichidul tisular, care se transformă în limfă, este canalizat spre nodurile limfatice, unde se purifică înainte de a reveni în circulația sanguină. Nodul limfatic are o suprafață convexă și una concavă – hilul nodului, prin care pătrund artere și nervi părăsind venele și vasele limfatice eferente. Prin suprafața convexă în nod pătrund mai multe vase limfatice aferente. Aspectul și structura internă a nodurilor variază, dar pentru toți există un plan comun de organizare structural-funcțională.

Capsula de țesut conjunctiv fibros lax, care acoperă nodul, trimite *trabeculi* în profunzimea lui. În fiecare nod deosebim *cortex extern* (zona corticală), *cortex intern* (paracortex, zona paracorticală) și *medulă* (zona medulară).

Cortexul nodului limfatic. *Cortexul extern* prezintă zona periferică a nodului, unde limfocitele formează aglomerări sferice numite *noduli limfoizi*. În nodulii limfoizi a cortexului deosebim trei zone: zona centrală, mai

clară, prezintă *centrul germinativ* cu celule reticulare și limfoblaste; *zona mantiinică* – un inel format din limfocite mici întunecate și *zona marginală* constituită din limfocite diseminate. La suprafață, între capsula nodului și cortexul extern este situat *sinusul subcapsular* (marginal). El este format dintr-o rețea laxă de reticulocite, fibre reticulare și macrofage. Sinusul subcapsular comunică cu *sinusurile medulare* prin *sinusurile intermediare* (trabeculare și perinodulare), care se extind paralel cu trabeculii de țesut conjunctiv sau înconjoară nodulii. *Cortexul intern* este o continuare a cortexului extern, conține puțini noduli, sau deloc. Această zonă este cunoscută și ca *paracortex* sau *zonă paracorticală* și este populată predominant de limfocitele T (zonă T-dependentă sau timus-dependentă).

Medula nodului limfatic este formată din *cordoane medulare* – formațiuni alungite și ramificate de țesut limfoid în continuarea cortexului intern. Cordoanele sunt separate de sinusuri medulare – structuri asemănătoare cu capilarele puternic dilatate. Ele sunt niște spații neregulate, conțin limfă, la fel ca și sinusul subcapsular și cele intermediare. Sunt parțial tapetate cu celule reticulare și macrofage. Celulele reticulare și fibrele adesea înconjoară sinusurile ca o rețea laxă. În nodulii limfoizi și în paracortex se găsesc *celulele dendritice* cu funcție de celule prezentatoare de antigen.

Circulația în nodul limfatic. Capsula nodului este străbătută de vasele limfatice aferente, prin care limfa se scurge în sinusul subcapsular. De aici limfa trece prin sinusurile intermediare, irigă nodulii cortexului, apoi pătrunde în sinusurile medulare. Arhitectura complexă a sinusurilor nodului, fluxul lent și ramificat al limfei asigură captarea și digestia materialului străin de către macrofage. Limfa de asemenea infiltrază și țesutul limfoid – nodulii, paracortexul și cordoanele limfoide. Limfa din sinusurile medulare este colectată în vasele limfatice eferente, care părăsesc nodul prin hil. Valvele din vasele limfatice aferente și eferente asigură fluxul unidirecțional al limfei.

Vasele sanguine penetrează nodul limfatic în regiunea hilului, au aspect de artere mici. Ele formează rețele de capilare în noduli și cordoane, confluează în venule, ele la rândul lor în vene, care părăsesc ganglionul prin hil.

Histofiziologia nodului limfatic. Trecerea fluxului de limfă prin nodurile limfatice asigură curățirea ei de particule și molecule străine, fragmente de celule moarte, celule canceroase. Deoarece nodurile sunt distribuite în tot organismul, limfa care se formează în țesuturi trece obligatoriu cel

puțin printr-un nod limfatic, înainte de a nimeri în circulația sanguină. Unele noduri primesc limfa din regiuni limitrofe ale corpului (cele sunt numite noduri-satelite). Tumorile maligne din aceste organe formează metastaze anume în aceste noduri.

Toată limfa la trecerea ei prin noduri contactează cu macrofagele, care populează sinusurile. Infecția, sau alți stimuli antigenici, provoacă creșterea nodulilor, formarea de centre germinative largi, cu proliferarea intensă a celulelor. Dacă în nodulii limfoizi în repaus celulele plasmatiche constituie doar 1-3% din toată populația celulară, în cazul stimulării antigenice numărul lor crește enorm, ceea ce contribuie parțial la apariția acestor centre germinative. Astfel, nodulii limfoizi pot fi clasificați ca *noduli primari* și *noduli secundari*. Nodulii primari sunt acumulări sferice de limfocite fără zonă clară în centru, indice că ei nu au fost stimulați de antigene. Nodulii limfoizi secundari sunt cei stimulați antigenic cu centru germinativ exprimat.

Recirculația limfocitelor. Limfocitele părăsesc nodurile limfatice prin vasele limfatice eferente și revin în circulația sanguină. Limfocitele revin în nodurile limfatice din vasele sanguine ale nodului la nivelul venulelor postcapilare, niște vase specifice – *venule cu endoteliu înalt*. Aceste venule sunt tapetate cu endoteliu neobișnuit – celule înalte, cuboidale. Limfocitele pot traversa peretele printre aceste celule și trec în parenchimul nodului. O parte din limfocite sunt celule longivive, ele pot recircula pe această cale de mai multe ori, de fiecare dată cantonându-se în alte formațiuni limfoide. Venulele cu endoteliu înalt se întâlnesc și în alte organe limfoide – splină, amigdale, plăcile Peyer. Recirculația limfocitelor se produce și în aceste organe, dar mai intensă este în nodurile limfatice. Datorită recirculației limfocitelor, stimularea lor locală conduce la transmiterea informației despre antigen în alte organe limfoide, asigurând o reacție generală a întregului sistem imun. Recircularea permanentă a limfocitelor rezultă cu supravegherea tuturor țesuturilor și organelor și informarea sistemului imun despre prezența antigenelor.

Splina

Splina este cea mai mare acumulare de țesut limfoid din organism, este cel mai mare organ limfoid al omului (masa splinei la adult atinge 100-250 g). Deoarece splina conține în abundență macrofage, care contactează strâns cu sângele circulant, splina prezintă o importantă barieră de protecție în calea microorganismelor, care au penetrat patul circulator.

Splina de asemenea este și locul, unde sunt distruse eritrocitele îmbătrânite ale sângelui ("cimitir" al eritrocitelor). Ca și alte organe limfoide, splina este formațiunea în care limfocitele activate (stimulate de antigen) proliferază, se diferențiază în celule efectoare și celule cu memorie, dar și revin în sângele circulant. Splina reacționează prompt la antigenele vehiculate de sânge și constituie un filtru imunitar important, un organ producător de anticorpi.

Structura generală. Splina este acoperită de o *capsulă* de țesut conjunctiv dens, de la care în profunzimea organului pleacă *trabeculi*, care împart parenchimul, sau pulpa splinei, în compartimente incomplete. În regiunea hilului, pe suprafața medială a splinei, capsula formează trabeculi prin care în profunzimea organului se răspândește arterele și nervii. Venele care derivă din pulpă urmează în trabeculi de rând cu vasele limfatice și părăsesc organul la fel prin hil. La om țesutul conjunctiv al capsulei și trabeculilor conține și un număr redus de celule musculare netede. Parenchimul splinei se mai numește *pulpă*. Splina, la fel ca și alte organe limfoide (în afară de timus), are stromă formată dintr-o rețea de celule și fibre reticulare în care se cantonează limfocitele, macrofagele, plasmocitele și elementele figurate ale sângelui.

Pulpa splinei. Pe suprafața secțiunii nefixate a splinei macroscopic pot fi observate pete (incluziuni) mici de culoare albicioasă. Acestea sunt nodulii limfoizi și tecile limfoide periarteriale, care formează așa-zisa *pulpă albă* a splinei. Nodulii apar pe un fundal de culoare roșie-închisă (vișiniu, burgundy) – *pulpa roșie* a splinei. Pulpa roșie prezintă țesutul bogat în sânge.

Circulația sanguină în splină. *Artera splenică*, care penetrează hilul, se ramifică în *artere trabeculare* de diferit diametru, care urmează în țesutul conjunctiv al trabeculilor. Odată cu părăsirea trabeculilor și trecerea în parenchim se numesc *artere pulpare*. Ele sunt înconjurată de o teacă din limfocite – *teaca limfoidă periarterială*. Pe traiectul arterelor pulpare se formează noduli limfoizi. În cadrul nodulilor arterele se numesc *nodulare* sau *centrale*, cu toate că, în majoritatea cazurilor, ele ocupă o poziție excentrică. În cadrul nodulului de la arteră pornesc numeroase vase mici, care formează o rețea în jurul lui. După ieșirea din pulpa albă, artera nodulară se divide în câteva (3-4-5) *arteriole penicilare* cu un diametru extern de cca 25 μm. Aproape de capătul terminal arteriolele sunt înconjurată de o teacă de celule reticulare, fibre, celule limfoide și macrofage. După ace-

te "mufe" ("cartuș"), care joacă rol de sfinctere, arteriolele se ramifică în *capilare arteriale*, care derivă sângele în *sinusoidele pulpei roșii*. Aceste sinusoides ocupă spațiile dintre *cordoanele splenice* ale pulpei roșii. Unele capilare se deschid direct în sinusoides – *circulația închisă* a splinei, altele își varsă sângele în pulpa roșie, în spațiile dintre celulele ei și care, doar apoi, este colectat în sinusoides – așa-numita *circulație deschisă* a splinei. (Ultimele cercetări sugerează că la om circulația în splină este doar de tip deschis). Din sinusoides sângele derivă în *vene pulpei roșii*, apoi în *vene trabeculare* și este evacuat prin hil – *vene splenice*. Venele trabeculare ale splinei nu au perete propriu, ele prezintă mai degrabă niște canale tapetate cu endoteliu în țesutul conjunctiv al trabeculului.

Pulpa albă a splinei prezintă țesutul limfoid din jurul arterelor pulpare și nodulii limfoizi, atașați de aceste teci. Celulele limfoide din jurul arterelor sunt predominant T-limfocite. Nodulii limfoizi conțin preponderent B-limfocite. Pulpa albă la limita cu cea roșie formează *zona marginală*, constituită din numeroase sinusuri și limfocite diseminate. Aici, de rând cu limfocitele, se află și numeroase macrofage activate. Anume în zona marginală concentrația de antigene este maximă, această zonă are o importanță majoră în activitatea imună a splinei, în ea se inițiază răspunsul imun. În zona marginală macrofagele și celulele dendritice (celule apofizate prezentatoare de antigen) captează antigenele și le prezintă celulelor imuno-competente. Această zonă nu numai înlătură antigenele, dar și cantonează limfocitele T și B ieșite din circulație. Limfocitele B activate migrează în centrul nodulului limfoid, proliferază și se diferențiază în plasmocite și limfocite B cu memorie. Plasmocitele migrează în cordoanele splenice, unde produc și eliberează în sânge anticorpi. Zona pulpei albe între *centrul germinativ* și zona marginală constituie *zona mantiinică*, populată de limfocite mici cu nucleu intens colorat. Astfel în nodulii limfoizi secundari ai splinei deosebim patru zone: centrul germinativ, zona mantiinică, zona marginală și zona periarterială.

Pulpa roșie a splinei este reprezentată de o rețea de sinusoides între care sunt situate cordoanele splenice formate din stroma reticulară cu limfocite, macrofage, plasmocite și elementele figurate ale sângelui. Cordoanele splenice formează o rețea continuă. Grosimea cordoanelor depinde de starea sinusoidelor, gradul lor de distensie. Sinusoides splinei sunt tapetate cu celule endoteliale alungite, axa lor coincide cu axa sinusoidului. Fibrele reticulare formează în jurul sinusoidelor o rețea. În mreaja acestor fibre se

află macrofagele care ocupă spațiile dintre celulele endoteliale adiacente. Fisurile între celulele sinusoidelor constituie 2-3 μm , așa că doar celulele flexibile pot trece ușor din pulpă în sânge și invers.

Histofiziologia splinei. La fel cum nodurile limfatice sunt niște filtre în calea limfei, splina este un filtru pentru sânge. Din toate celulele fagocitare din organism, macrofagele splinei sunt cele mai active în fagocitoza microorganismelor, cât și a particulelor inerte străine, care au pătruns în circulația sanguină. Sunt importante funcțiile de formare a limfocitelor, sinteza de anticorpi, distrugerea eritrocitelor bătrâne sau afectate. În pulpa albă a splinei sub influența antigenilor are loc proliferarea intensă a limfocitelor, care apoi migrează prin pulpa roșie în sânge. Macrofagele din cordoanele splenice captează și digeră eritrocitele îmbătrânite, hemoglobina din ele este disociată în părțile componente: globina este hidrolizată până la aminoacizi, fierul din hem este transportat în sânge în combinație cu transferina spre măduva oaselor, unde este reutilizat pentru formarea de noi eritrocite.

Țesutul limfoid neîncapsulat

Nodulii limfoizi (uneori numiți pe nedrept foliculi limfoizi) pot fi solitari sau agregați, se întâlnesc în abundență în țesutul conjunctiv lax al lamei proprii a mucoasei tubului digestiv, căilor respiratorii superioare, pasajelor urinare. Nodulii limfoizi neîncapsulați au structură asemănătoare cu a celor din cortexul nodurilor limfatice. Ei sunt formați din limfocite (majoritatea B-celule), care se diferențiază în plasmocite și celule cu memorie în cazul stimulării lor antigenice. Plăcile Peyer din ilcon prezintă agregate din noduli limfoizi în lama proprie a mucoasei intestinului.

Amigdalele

Amigdalele sunt organe compuse din agregate de noduli limfoizi parțial încapsulate, situate dedesubtul epitelului segmentului superior al tubului digestiv. În funcție de localizarea lor amigdalele din cavitatea bucală și faringe sunt numite corespunzător – *amigdale palatine*, *amigdala faringiană*, *amigdale tubare* și *amigdala lingvală*. În amigdale se produc reacții cu înmulțirea limfocitelor, multe din care influențează epitelul mucoasei și chiar ies pe suprafața lui.

15. SISTEMUL DIGESTIV. CAVITATEA BUCALĂ

Sistemul digestiv prezintă totalitatea de organe, funcția de bază a căreia este digestia. Digestia este procesul de prelucrare mecanică și chimică a hranei pentru a obține din componentele alimentelor monomeri – aminoacizi, monozaharide și acizi grași – unicele forme de substanțe organice care pot fi absorbite și asimilate de organism pentru asigurarea lui cu energie și material plastic. La fel, din alimente sunt absorbite apa, substanțe minerale, vitamine.

De rând cu funcția digestivă, organele acestui sistem realizează un șir de funcții nedigestive, cum ar fi protecția nespecifică și specifică de microbi, articulația sunetelor, senzorială – aprecierea calității hranei și a gustului, funcția de excreție ș.a. Structurile tubului digestiv dețin un număr mare de celule endocrine, hormonii cărora au acțiune reglatoare locală prin mecanism paracrin, dar și la distanță prin mecanism endocrin.

Sistemul digestiv este alcătuit din *tubul digestiv* și *glandele asociate* lui. Convențional în sistemul digestiv deosebim trei segmente: *superior* – cavitatea bucală (cu dinții, limba, glandele salivare minore și majore, amigdalele), faringele și esofagul; *mediu* – stomacul, intestinele, ficatul, pancreasul și *inferior* – porțiunea distală a rectului.

Procesul de digestie începe în cavitatea bucală, unde hrana este mărunțită, îmbibată cu salivă, modelată în formă de boluri și înghițită. Sub acțiunea enzimelor salivei deja în cavitatea bucală începe scindarea chimică a unor componente ale hranei. Condușă prin esofag hrana nimereste în stomac, apoi în intestine, unde sub acțiunea sucurilor digestive continuă scindarea enzimatică până la monomeri și absorbția lor în sânge și limfă. Resturile nedigerate ale hranei sunt evacuate.

Aspecte generale ale structurii tubului digestiv

Tubul digestiv reprezintă un canal cu lumen variabil pe parcurs și pereți format din patru tunici – *mucoasă*, *submucoasă*, *musculară* și *seroasă* (sau *adventice*).

Mucoasa conține *epiteliul*, care o tapetează, *lama proprie* a mucoasei din țesut conjunctiv bogat în vase sanguine și limfatice, pe-alocuri cu

glande și noduli limfoizi. Lama proprie este urmată de *lama musculară* a mucoasei din miocite netede aranjate într-un strat fin intern circular și unul extern longitudinal.

Tunica submucoasă este constituită din țesut conjunctiv dens neordonat cu o rețea de vase sanguine și limfatice și un *plex nervos submucos* (Meissner), format din fibre nervoase și microganglioni nervoși ai sistemului vegetativ parasimpatic. În unele segmente submucoasa conține glande și noduli limfoizi.

Tunica musculară pe majoritatea tracicului este formată din țesut muscular neted și constituită din două straturi – *intern* circular și *extern* longitudinal. În cavitatea bucală, faringe și treimea superioară a esofagului tunica musculară este formată din țesut striat visceral. În stomac, însă, țesutul muscular neted al tunicii formează trei straturi. Pe tot traiectul tubului, în septurile de țesut conjunctiv între straturile musculare se conțin vase sanguine, vase limfatice și *plexul nervos mienteric* (intramuscular) Auerbach.

Tunica seroasă prezintă un strat fin de țesut conjunctiv lax bogat în vase sanguine, limfatice, țesut adipos și acoperită cu mezotelium. În cavitatea abdomenului seroasă (fôia viscerală a peritoneului) acoperă stomacul și intestinalele, le fixează de peretele posterior a cavității. În locurile unde tubul digestiv aderă la alte organe tunica externă este prezentată de adventice – doar un strat de țesut fibros lax fără mezotelium la suprafață.

Epiteliul, care tapetează tubul digestiv, realizează un șir de funcții importante:

- barieră între mediul extern și cel intern al organismului;
- secreție de mucus cu efect de lubrifiere și de protecție;
- sediu al proceselor de digestie (digestie parietală, membranară și intracelulară);
- absorbția produșilor digestiei;
- sinteza de hormoni tisulari implicați în reglarea proceselor de digestie.

Țesutul limfoid difuz, nodulii limfoizi și numeroasele macrofage din lama proprie a mucoasei și din submucoasă, de rând cu epiteliul și secrețiile glandelor asigură protecția organismului de invazia microbiană.

Lama musculară a mucoasei asigură motilitatea mucoasei independent de tunica musculară, asigură amestecarea eficientă a chimului alimentar și contactului lui cu epiteliul mucoasei.

Tunica musculară prin contracțiile peristaltice asigură propulsarea chi-

mului de-a lungul tubului, cât și evacuarea resturilor nedigerate ale hranei. Conracțiunile mușchilor sunt dirijate de componentele intramurale ale sistemului nervos vegetativ – plexurile nervoase Meissner și Auerbach.

Mezoteliul tunicii seroase și lichidul seros produs de celulele lui facilitează alunecarea organelor în timpul contracției mușchilor.

Cavitatea bucală

În cavitatea bucală deosebim *vestibulul* – spațiul între buze, obraji și arcadele dentare și *cavitatea bucală propriu-zisă* – în spatele arcadelor dentare. Cavitatea bucală include *dinții*, *limba*, *palatul dur* și *moale*, *uvula* (lueta). La trecerea în faringe sunt situate *amigdalele palatine*, iar la rădăcina limbii – *amigdala linguală*. În cavitatea bucală se deschid ducturile glandelor salivare mari – *parotide*, *submandibulare* și *sublinguale* cât și ducturile numeroaselor *glande salivare mici*. Limba deține organul gustativ reprezentat de *mugurii gustativi* din mucoasa ei. În cavitatea bucală are loc mărunțirea, amestecarea și îmbibarea cu salivă a alimentelor, formarea bolului alimentar. Sub influența enzimelor salivei începe scindarea glucidelor și lipidelor din alimente. Organele cavității bucale – dinții și limba participă, de asemenea, la articulația sunetelor. Mucoasa cavității bucale este tapetată cu epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat sau parțial keratinizat – în dependență de regiune. Stratul cornos protejează epiteliul gingiilor și al palatului dur în timpul masticăției. Epiteliul nekeratinizat acoperă suprafața internă a buzelor, obrajii, palatul moale, uvula și planșeul cavității bucale. Epiteliul mucoasei este urmat de lama proprie din țesut conjunctiv bogat în vase sanguine. Lama musculară a mucoasei lipsește. Gingiile, palatul dur și suprafața dorsală (superioară) a limbii sunt lipsite de submucoasă, lama proprie a mucoasei aderă direct la mușchi sau la periost. În celelalte regiuni submucoasa din țesut fibros lax este prezentă, deține numeroase glande salivare mici compuse tubulo-alveolare cu secreție sero-mucoasă: glandele *labiale*, glandele *jugale* și *palatine*.

Buzele au un ax din țesut muscular striat – mușchiul orbicular. La fiecare buză deosebim trei zone: partea *cutanantă*, partea *intermediară* și cea *mucoasă*. Partea externă, cutanantă este constituită din piele cu epiteliu stratificat keratinizat, foliculi piloși, glande sebacee și sudoripare. Partea intermediară este acoperită cu epiteliu stratificat keratinizat, dar cu stratul cornos foarte subțire, prin el se întrevăd vasele sanguine din stratul papilar al țesutului subiacent (“roșul buzelor”). Aici se mai păstrează doar glandele sebacee. Partea mucoasă a buzei este acoperită cu epiteliu stratificat

nekeratinizat, mai gros decât în celelalte zone. Lama proprie a mucoasei cu papile înalte trece fără limită în submucoasă. Submucoasa conține glande salivare labiale, canalele de secreție ale cărora se deschid la suprafața epitelului. Epiteliul buzelor conține numeroase terminații nervoase senzitive.

Obrajii. La exterior obraji sunt acoperiți cu piele, la interior – cu mucoasă tapetată cu epiteliu stratificat nekeratinizat. Mușchii striati scheletici formează baza peretelui obrazului. Mucoasa obrazilor formează trei zone: *mandibulară, intermediară și maxilară*. Doar în zonele maxilară și mandibulară lama proprie este urmată de submucoasă, astfel aici mucoasa este mobilă. În submucoasă, dar și între fasciculele mușchiului obrazului se conțin numeroase glande salivare mici – glandele jugale. În zona intermediară mucoasa concrește cu pielea și este imobilă, încât nu nimereste între dinți în timpul masticației, aici lama proprie nu conține glande.

Palatul dur are baza osoasă acoperită cu mucoasă tapetată cu epiteliu stratificat nekeratinizat, sau parțial keratinizat (cu fenomene de parakeratoză). Lama proprie din țesut conjunctiv dens cu fascicule groase de fibre de collagen aderă direct la periost pe sutura mediană. De ambele părți ale suturii, între mucoasă și periost, se conține țesut adipos. În lama proprie se găesc glande salivare mici – glande palatine.

Palatul moale și lueta au baza formată din țesut fibros și țesut muscular acoperite cu mucoasă. Deosebim suprafața lor orofaringiană (anterior) și nazofaringiană (posterior). Din partea cavității bucale mucoasa palatului moale și a luetei este acoperită cu epiteliu stratificat nekeratinizat urmat de lama proprie a mucoasei, bogată în fibre elastice. Submucoasa conține țesut adipos și glande mici salivare cu secreție mucoasă. Suprafața din partea nazofaringelui are mucoasa tapetată cu epiteliu anizomorf ciliat cu celule caliciforme, urmată de lama proprie, la fel bogată în fibre elastice. Submucoasa lipsește. Și aici în lama proprie se conțin glande mici mucoase.

Limba prezintă un organ mobil al cavității bucale, la care deosebim *vârful, corpul și rădăcina* fixată de baza faringelui. Masa principală a limbii o constituie mușchiul limbii din țesut muscular striat visceral. Fasciculele de fibre musculare sunt orientate în trei planuri reciproc perpendiculare și separate de țesut conjunctiv lax. În septurile conjunctive se conțin vase sanguine, limfatice, fibre nervoase, microganglioni și glande salivare linguale cu secreție mucoasă, seroasă și sero-mucoasă. Mucoasa suprafeței dorsale (superioare) este acoperită cu epiteliu stratificat nekeratinizat. Lama proprie a mucoasei formează numeroase papile – papilele linguale *filiforme*,

fungiforme, foliate și circumvalate. Lama proprie a mucoasei aderă direct la mușchiul limbii, astfel mucoasa suprafeței superioare este imobilă. Mucoasa suprafeței ventrale (inferioară) nu formează papile, lama proprie este urmată de submucoasă, ceea ce determină mobilitatea mucoasei.

Papilele mucoasei suprafeței superioare au baza din țesutul conjunctiv al lamei proprii, care formează o excrescență – *papila primară*, de la care pornesc câteva *papile secundare* mai subțiri. Epiteliul stratificat nekercatinizat care acoperă pereții papilelor foliate, fungiforme și circumvalate deține muguri gustativi.

Papilele filiforme sunt cele mai numeroase, sunt distribuite pe toată suprafața dorsală. Au formă conică, proiemină deasupra suprafeței mucoasei, sunt acoperite cu epiteliu stratificat cornificat, ceea ce determină aspectul aspru al suprafeței limbii (foarte pronunțat la unele animale – pisică, vacă ș.a.). Nu conțin muguri gustativi.

Papilele foliate sunt răspândite pe suprafețele laterale ale limbii, bine dezvoltate la copii și slab pronunțate la maturi. Au aspect de pliuri paralele cu aceeași grosime cât la bază, atât și la vârful lor. Epiteliul stratificat nekercatinizat al pereților conține muguri gustativi.

Papilele fungiforme au baza îngustă și vârful dilatat, sunt răspândite pe toată suprafața dorsală printre papilele filiforme, dețin muguri gustativi pentru sărat.

Papilele circumvalate, 7-12 la număr, sunt situate între corpul și rădăcina limbii, aranjate în forma literei "V". Se deosebesc de celelalte prin dimensiuni mai mari. La baza papilelor circumvalate se conțin fascicule de miocite netede, echivalent al lamei musculare a mucoasei. Nu proiemină deasupra mucoasei, sunt înconjurate de un șanț. Epiteliul peretelui șanțului conține numeroși muguri gustativi. La fundul șanțului fiecărei papile se deschid canale de secreție ale glandelor salivare seroase linguale (glande Ebner). Secretul lor spală permanent suprafața epitelului șanțului și porii mugurilor gustativi, eliberându-i pentru alte substanțe. Saliva glandelor Ebner conține lipază, care împiedică formarea peliculei hidrofobe de lipide pe suprafața epitelului, care ar împiedica pătrunderea substanțelor dizolvate în salivă către mugurii gustativi.

Mugurii gustativi (la om cca 2000) sunt structuri ovoide situate în grosimea epitelului papilelor limbii. Prezintă organe de simț de tip II. Sunt formați din 40-60 celule care includ următoarele tipuri: celule *senzoriale*, de *sustinere*, *bazale* și *perighemale*. Celulele senzoriale sunt clare, au for-

mă cilindrică sau sunt înguste, dețin în plasmalema polului apical proteine-receptori pentru moleculele diferitor substanțe. Pe suprafețele laterale ale acestor celule se află terminații nervoase senzitive. Celulele de susținere au funcție de suport, trofică și de protecție, asigură activitatea celulelor senzoriale, la microscop apar mai întunecate decât celulele senzoriale. Celulele bazale sunt nediferențiate, au dimensiuni mici, servesc ca sursă de regenerare pentru celelalte celule. Celulele perighemale sunt epiteliocite alungite, dar aplatisate, care împrejmuiesc celelalte celule ale mugurelui.

Deosebim muguri gustativi care recepționează stimuli ce vor determina senzația de dulce (vârful limbii), de amar (rădăcina limbii), de sărat (suprafața corpului) și de acru (suprafețele laterale). Una și aceeași celulă senzorială poate recepționa câteva tipuri de stimuli.

Glandele salivare ale limbii. Deosebim glande seroase, situate predominant la rădăcina limbii (glande Ebner), sunt glande simple ramificate. Glandele salivare lingvare mucoase (Weber) simple tubulo-alveolare ramificate, situate la rădăcina limbii și porțiunile laterale, secretul lor spală criptele amigdalei linguale. Glandele cu secreție mixtă – sero-mucoasă (Blondin-Nuch) la fel simple tubulo-alveolare ramificate ocupă partea anterioară (vârful) limbii, ducturile lor se deschid pe suprafața ventrală a limbii.

Glandele salivare sunt glande exocrine, care secretă în cavitatea bucală salivă. Saliva are funcție digestivă (conține enzime capabile să scindeze glucide și lipide), lubrifiantă (conține mucine) și de protecție (conține lizozim, imunoglobuline, lactoferină). Pe lângă glandele minore (descrise anterior) în cavitatea bucală se deschid canale de secreție a trei perechi de glande salivare mari – *parotide, submandibulare și sublinguale*. Glandele salivare secretă 0,5-1,5 litri de salivă pe zi, din care 10% sunt eliminate de glandele minore, celelalte 90% – de cele majore. Saliva conține apă (95%), săruri minerale, compuși organici – glicoproteine, mucine, imunoglobuline, ptialină (amilază), maltază, lipază. Saliva umectează mucoasa cavității bucale și facilitează articulația sunetelor, spală cavitatea bucală cu înlăturarea resturilor de hrană, microbilor, celulelor moarte, umectează hrana și contribuie la formarea bolului alimentar, dizolvă unele componente ale hranei și asigură perceperea gustului, are rol de tampon referitor la aciditatea din cavitatea bucală, enzimele asigură scindarea parțială a amidonului și lipidelor din hrană, lizozimul lizează învelișul bacteriilor, lactoferina leagă ionii de Fe și, astfel, împiedică înmulțirea microbilor.

Glandele salivare mari sunt acoperite cu capsulă din țesut conjunctiv

bogat în fibre de colagen. Parenchimul glandelor este format din porțiunile secretorii și un sistem ramificat de canale de secreție, constituite în lobuli. Lobulii sunt separați de septuri de țesut conjunctiv derivate din capsulă. Porțiunile secretorii sunt formate din două tipuri de celule secretoare – *seroase* și *mucoase* și din celule *mioepiteliale*.

Celulele secretoare seroase (serocite) au formă piramidală, cu baza largă situată pe membrana bazală și polul apical îngust, cu microvilozități scurte, orientat spre lumen. Nucleul rotund este situat în centrul celulei, citoplasma bazofilă conține reticul endoplasmatic rugos și aparat Golgi bine dezvoltate. La polul apical se conțin granule de secreție. Celulele formează o structură sferică cu lumen îngust, numită *acin*.

Celulele secretoare mucoase au formă prismatică cu nucleu aplatizat deplasat spre polul bazal. Citoplasma se colorează slab, conține reticul endoplasmatic neted și complex Golgi bine dezvoltate, numeroase granule de secreție cu conținut glicoproteic (mucinogen), în care carbohidrații constituie 70-80%. Porțiunile secretorii mucoase de regulă au formă de tuburi.

În glandele submandibulare se întâlnesc porțiuni secretorii mixte – seromucoase. Celulele mucoase formează partea tubulară a porțiunii secretorii, iar capătul orb este alcătuit din serocite, care constituie așa-numitele *semiluni seroase*.

Celulele mioepiteliale sunt situate între membrana bazală a porțiunii secretorii și polul bazal a celulelor secretoare. Sunt aplatizate, au prelungiri citoplasmice lungi, cu care, ca un coșuleț, înconjoară porțiunea secretoare. Contractiile lor asigură expulzarea conținutului porțiunii secretorii în canalul secretor.

Sistemul de canale de excreție începe de la porțiunile secretorii cu *canalele intercalate* cu lumen îngust tapetat cu epiteliocite cubice și celule mioepiteliale. Câteva canale intercalate confluează și formează *canalul striat* cu lumen larg și celule prismatice. Nucleul rotund al celulelor este situat central, polul bazal la microscopul optic are aspect striat. Aceste striații radiale ale celulelor la microscopul electronic prezintă invaginări adânci a plasmalemei polului bazal, între care se conțin mitocondrii alungite. Asemenea structuri sunt caracteristice celulelor, care transportă ioni contra gradientului de concentrație (din secret în sânge). Canalele intercalate și cele striate constituie componentul *intralobular* de ducturi. Canalele striate se varsă în canalele *interlobulare*, situate în septurile de țesut conjunctiv. Canalele interlobulare în porțiunile inițiale sunt tapetate cu epi-

teliu stratificat cubic, apoi, în segmentele distale – cu epiteliu stratificat prismatic. Canalele de secreție *principale* ale fiecărei glande salivare mari se deschid în cavitatea bucală și sunt tapetate cu epiteliu stratificat nekera-tinizat pavimentos.

Vasele sanguine, limfatice și nervii gradual se ramifică în septurile interlobulare de țesut conjunctiv, apoi în lobuli. Capilarele de tip somatic formează rețele în jurul porțiunilor secretorii și a canalelor de excreție. Secreția glandelor este reglată de sistemul nervos vegetativ. Stimularea parasimpatică conduce la secreție abundentă și apoasă, iar stimulii sim-patici provoacă secreție în cantitate redusă, vâscoasă și bogată în material organic.

Glandele salivare parotide sunt glande compuse acinare (alveolare) cu secreție exclusiv seroasă. Lobulii conțin canale striate numeroase și largi. Celulele secretorii conțin granule de secreție bogate în proteine. Saliva se-cretată de aceste glande are activitate enzimatică înaltă (amilază). În sep-turile de țesut conjunctiv, dar și în stroma lobulilor se conțin numeroase limfocite și plasmocite, care produc anticorpi (imunoglobuline A) secretați prin serocite în componența salivei.

Glandele submandibulare sunt compuse, tubulo-alveolare. Conțin porțiuni secretorii seroase, mucoase și mixte. La om 90% din porțiunile secretorii sunt seroase și doar 10% – mixte și mucoase. În porțiunile mixte serocitele au nuclee rotunde și citoplasma bazofilă, iar mucocitele – cito-plasmă clară, slab colorată și nuclee aplatizate la polul bazal, alături de ce-lulele mioepiteliale. Secretul elaborat de serocitele semilunilor este bogat în lizozim – enzimă care scindează învelișul bacteriilor.

Glandele sublinguale la fel sunt compuse, tubulo-alveolare, cu secreție predominant mucoasă. Structura este asemănătoare cu a glandelor subman-dibulare, doar că majoritatea porțiunilor secretorii sunt mucoase. Porțiuni mixte se întâlnesc rar. Canalele de secreție intralobulare striate sunt scurte și puține la număr. Sublingualele au septuri interlobulare groase și bogate în adipocite. Saliva secretată conține lizozim.

Amigdalele

Amigdalele sunt organe compuse din agregate de noduli limfoizi parțial încapsulate, situate dedesubtul epiteliului segmentului superior al tubului digestiv. Nu au funcții digestive, sunt *organe periferice ale siste-mului de protecție imună*. În dependență de localizarea lor amigdalele din cavitatea bucală și faringe sunt numite corespunzător – amigdale *palatine*,

amigdala *faringiană*, amigdale *tubare* și amigdala *linguală*. În amigdale au loc reacții imune, se produc limfocite, multe din care infiltrază epiteliul și chiar ies pe suprafața lui. Aici, la intersecția căilor digestivă și respiratorie, amigdalele formează o barieră eficientă de protecție, dar, uneori, pot deveni focare de inflamații acute și cronice (tonzilitate sau amigdalite).

Amigdalele palatine. Două amigdale palatine sunt situate în pereții laterali ai porțiunii orale a faringelui. Fiecare amigdală are 10-20 invaginări digitiforme adânci a epiteliului în țesutul subiacent numite *cripte*. Țesutul limfoid din aceste amigdale, situat sub epiteliul pluristratificat pavimentos necornificat în lama proprie a mucoasei, prezintă un șir de noduli limfoizi, situați în jurul criptelor, majoritatea cu centre germinative, dar și câmpuri difuze de limfocite între noduli. Limfocitele din lama proprie infiltrază masiv epiteliul criptei, mascând aspectul lui microscopic de epiteliu stratificat (în afara criptelor epiteliul nu este infiltrat, straturile lui se deosebesc clar la microscop). Limfocitele, dar și alte leucocite, pot migra și la suprafața epiteliului, în lumenul criptei. În cripte se mai conțin și celule epiteliale descuamate, granulocite vii și moarte, bacterii. Acest conținut poate forma dopuri purulente în cripte. Țesutul limfoid este separat de țesuturile subiacente printr-un strat de țesut conjunctiv dens al submucoasei – *capsula amigdalei*. Această capsulă împiedică răspândirea infecției în caz de amigdalită.

Amigdala faringiană. Este o amigdală solitară, situată pe peretele superior-posterior al faringelui. Ea este acoperită cu epiteliu pseudostratificat ciliat, propriu pentru căile respiratorii. Uneori în acest epiteliu se întâlnesc arii de epiteliu scuamos stratificat. Amigdala faringiană este alcătuită din plici ale mucoasei cu țesut limfoid difuz și noduli limfoizi. Nu formează cripte, iar capsula conjunctivă este mai fină decât a amigdalei palatine.

Amigdala linguală. Este mai mică decât celelalte amigdale. Este situată la baza (rădăcina) limbii și acoperită cu epiteliu stratificat scuamos. Are de regulă două cripte la fundul cărora se deschid canalele de secreție a glandelor salivare minore ale limbii. Saliva spală permanent conținutul criptelor, astfel amigdalite linguale se întâmplă foarte rar.

Amigdalele tubare sunt situate în lama proprie a mucoasei din jurul orificiilor trompelor auditive. Prezintă arii de limfocite, uneori noduli limfoizi mici. Aceste amigdale nu formează cripte, capsula este slab dezvoltată și se distinge la microscop cu greu.

16. DINȚII ȘI STRUCTURILE ASOCIATE (APARATUL DENTAR)

Dinții prezintă organe ale aparatului masticator, sunt constituite din țesuturi dure, asigură ruperea și fărâmițarea hranei, la fel participă și la articulația sunetelor.

Omul adult în normă are 32 dinți dispuși pe două arcade – a mandibulei și a maxilei, simetric, câte 8 în fiecare jumătate de arcadă: 2 incisivi, 1 canin, 2 premolari și 3 molari. 20 din dinții permanenți ai adultului sunt precedați de dinții deciduali (“de lapte”) la copii. Dinții molari nu sunt precedați de dinți deciduali.

Fiecare dinte este compus din porțiunea care proemină din gingie – *coroana*, și una sau mai multe *rădăcini* implantate în cuiburi ale osului, numite *alveole*, câte una pentru fiecare dinte.

Limita între coroană și rădăcină se numește *colet*. Coroana este acoperită cu o structură extrem de dură – *enamel* (smalt), iar rădăcina cu alt țesut mineralizat – *cement*. Aceste două țesuturi se întâlnesc în zona coletului.

Masa principală a dintelui o constituie *dentina* – un alt țesut mineralizat, care înconjoară un spațiu – *cavitatea pulpară* cu țesut conjunctiv lax *pulpa dintelui*. Cavitatea pulpară are porțiunea coroanei și porțiunea rădăcinii – *canalul radicular*, care se termină la vârful rădăcinii cu *orificiul apical*, care permite trecerea vaselor sanguine, limfatice și a nervilor în și din cavitatea pulpară.

Ligamentul peridental prezintă un țesut fibros dens format din bandelete de fibre de colagen inserate de o parte în cement și de cealaltă în osul alveolar, și care fixează dintele în alveolă, dar totodată și îl suspendă. În timpul masticației rădăcina dintelui nu apasă direct osul alveolar, ceea ce ar provoca resorbția (atrofierea) lui.

Dentina este un țesut calcificat mai dur ca osul datorită conținutului înalt de săruri minerale (70% din reziduiul uscat). Este format din fibre de colagen tip I, glicozaminoglicani, fosfoproteine, fosfolipide și săruri minerale sub formă de cristale de hidroxiapatită – $\text{Ca}_{10}[(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$. Ma-

tricea organică a dentinei este secretată de *odontoblaste* (*dentinoblaste*) – celule situate în pulpa dentară.

Odontoblastul este o celulă alungită cu polaritate pronunțată, situată în stratul periferic al pulpei. Celula produce și elimină componentele organice ale matricei doar spre suprafață. Celula are structura caracteristică celulei, care secretă proteine, cu granule de secreție în citoplasma polului apical și nucleu dispus la polul bazal. Odontoblastul are o prelungire subțire ramificată la vârf, care penetrează perpendicular stratul de dentină – *prelungirea odontoblastică* (*fibra Tomes*). Această prelungire citoplasmatică crește gradual odată cu îngroșarea stratului de dentină, rămânând într-un canal îngust – *canaliculul dentinal*, care formează multiple ramificări la limita dentină-smalț. Prelungirea odontoblastului are o grosime de 3-4 μm la origine (lângă corpul celulei) și devine tot mai subțire spre vârf terminându-se la limita cu smalțul sau cementul. Matricea produsă de odontoblaste este inițial nemineralizată și se numește *predentină*.

Mineralizarea dentinei în dezvoltare începe când în ea apar *veziculele matriciale* – vezicule acoperite cu membrană, produse de odontoblaste. Datorită conținutului înalt de Ca^{++} și P^{+++} , veziculele servesc ca nucleații (centre) pentru depunerea de mai departe a mineralelor în jurul fibrelor de colagen, facilitează apariția cristalelor de hidroxiapatite. Aceste focare de mineralizare au formă sferică, pot fi observate la periferia dentinei coroanei și constituie *dentina globulară*. Spațiile dintre globule sunt mai slab mineralizate și prezintă *dentina interglobulară*. În dentina rădăcinii globulele sunt mici și formează *stratul granular Tomes*. Dentina care se formează până la naștere se numește *dentină primară*, ce-a de după naștere – *dentină secundară*, iar cea, care se formează în locul celei distruse – *dentină reparativă* (*terțiară*). Dentina este sensibilă la diferiți stimuli – fierbinte, rece, traumă, mediu acid. Oricare din acești stimuli provoacă senzație de durere. Cu toate că pulpa este puternic inervată, dentina conține puține fibre nervoase amielinice doar în stratul peripulpar. Conform teoriei hidrodinamice, diferiți stimuli aplicați asupra dintelui provoacă fluctuații ale lichidului din canaliculii dentinali și excită terminațiile nervoase senzitive localizate la baza prelungirii odontoblastului.

Spre deosebire de os, dentina persistă ca țesut mineralizat timp îndelungat după distrugerea odontoblastelor de procese patologice sau de manipulari de tratament (depulparea dintelui). La adult distrugerea smalțului și dentinei provoacă reacția odontoblastelor și regenerarea dentinei.

Enamelul (smalțul) este cel mai dur țesut din corpul uman. Conține aproximativ 96% minerale, cca 1% substanțe organice și 3% apă. Ca și în alte țesuturi mineralizate componentul neorganic este reprezentat de cristale de hidroxiapatită. Un șir de alți ioni – stronțiu, magneziu, plumb, fluoruri – la fel sunt prezente în smalț fiind încorporați sau absorbiți pe cristalele de hidroxiapatite. Susceptibilitatea cristalelor de hidroxiapatite la dizolvarea lor cu acizi stă la baza cariei dentare. Alte cristale (de ex. fluoropatitele) sunt mai puțin sensibile ca hidroxiapatitele.

Smalțul este produs în perioada prercupativă de celule de origine ectodermală – *enameloblaste*, pe când celelalte structuri ale dintelui au origine mezenchimală sau din crestele neurale (odontoblastele). Matricea organică a smalțului nu este formată din fibre de colagen, dar de clase heterogene de proteine, două din ele majore, numite *amelogenine* și *enameline*.

Smalțul este alcătuit din structuri în formă de coloane alungite – *prisme smalțiene*, înconjurate de *smalț interprismatic*. Atât prismele cât și smalțul interprismatic sunt formate din cristale de hidroxiapatite, deosebindu-se doar prin orientarea cristalelor. Fiecare prismă se extinde pe toată grosimea smalțului și are un traiect sinuos, astfel pe preparatele șlefuite ale dintelui la iluminarea oblică apar așa numitele *striații Hunter-Schregger* – “valuri a unui lan de grâu în vânt” – fenomen optic datorită faptului, că prismele sinuoase sunt șlefuite sub diferit unghi. La fel, pe secțiunile șlefuite pot fi observate linii mai întunecate și mai clare, paralele cu suprafața smalțului – *striațiile Retzius*, *linii incrementale* – depuneri ciclice (săptămânale) ale matricei. Una din linii, mai pronunțată – *linia neonatală*, marchează momentul nașterii. De asemenea, în smalț, la nivelul joncțiunii smalț-dentină, pot fi observate și diferite defecte de calcifiere: *tufele smalțului*, *smocurile*, la fel și *lamellele smalțului* – fisuri de la joncțiune spre suprafață.

Proprietățile mecanice ale smalțului se datorează și aranjamentului prismelor în grupuri.

Enameloblastele (ameloblastele), prezente doar în perioada prercupativă, sunt celule alungite, columnare, conțin numeroase mitocondrii în jurul nucleului, precum și un reticul endoplasmatic și aparat Golgi bine dezvoltate. Fiecare enameloblast are o extensiune apicală scurtă numită *procesul Tomes* (prelungirea Tomes), care conține granule de secreție cu conținut proteic. Odată cu finisarea secreției și constituirea stratului de smalț, enameloblastele se aplatizează și alcătuiesc un epiteliu de protecție, care acoperă coroana dintelui la erupția lui – *membrana Nasmyth* (euzi-

nofilă). Epiteliul reticular al organului smalțului formează *cuticula dintelui*. Aceste structuri au funcție importantă de protecție în prevenirea defecțelor smalțului. Ulterior cuticula se va șterge de pe suprafețele masticatorii și va rămâne doar pe suprafețele laterale ale dintelui. În zona coletului acest epiteliu va participa la formarea joncțiunii gingie-dinte.

Pulpa dintelui este formată din țesut conjunctiv fibros lax. Componentele de bază sunt odontoblastele, fibroblastele, fibrele subțiri de colagen și substanța amorfă bogată în glicozoaminoglicani. Pulpa este un țesut bine vascularizat și inervat. Vasele sanguine și fibrele nervoase mielinizate pătrund în pulpă prin orificiul apical al rădăcinii dintelui și se divid în numeroase ramificații. O parte din fibrele nervoase își pierd teaca de mielină și se extind la o distanță mică în canaliculii dentinali. Terminațiile nervoase ale pulpei sunt sensibile la durere – singura expresie senzorială a dintelui.

În pulpă deosebim:

1. Zona odontoblastică, periferică, formată din corpii odontoblastelor.
2. Zona acelulară (Weil), formată din prelungirile citoplasmice scurte, care pornesc de la polul bazal al odontoblastelor.
3. Zona bogată în celule (Hohl).
4. Miezul ulpei – țesut conjunctiv fibros lax.

Periodonțiul este format din țesuturile din jurul dintelui, are două componente: dur – *cementul* și *osul alveolar* și componentul moale – *ligamentul periodontal* și *gingia*.

Cementul acoperă rădăcina dintelui, are structură similară cu a osului, dar e lipsit de sisteme Haversiene (osteoane) și vase sanguine. Este mai dezvoltat în regiunea apexului rădăcinii unde conține *cementocite* și se numește *cement celular*. Spre colet cementul este lipsit de celule – *cement acelular*. Cementocitele sunt asemănătoare osteocitelor – sunt situate în lacune, însă nu comunică între ele prin canaliculi ca osteocitele. Nutriția lor are loc din vasele sanguine ale ligamentului periodontal. La fel ca și osul, cementul este foarte labil și răspunde la diferite acțiuni prin resorbția țesutului vechi și formare de țesut nou – remodelarea țesutului. Formarea continuă de cement este un proces fiziologic și asigură un contact strâns între dinte și alveola lui.

Ligamentul periodontal este format dintr-un tip special de țesut conjunctiv dens, fibrele cărui penetrează de o parte cementul rădăcinii dintelui, iar de cealaltă – periostul alveolei și asigură legătura lui cu peretele osos al alveolei, limitând astfel mobilitatea dintelui. Fibrele lui formează

un suport la presiune în timpul masticăției. Dintele este suspendat în alveolă ceea ce împiedică transmiterea presiunii asupra osului, care ar provoca resorbția lui. Colagenul ligamentului periodontal are caracteristicile unui țesut imatur, are o rată de schimb (turnover) înaltă și conține mult colagen solubil. Fibrele sunt consolidate de glicozoaminoglicanii substanței amorfe.

Ligamentul este constituit din:

- Fibre transeptale (peste pereții alveolari);
- Fibrele creștelor alveolare (de la cement la crește);
- Fibre orizontale și oblice (de la cement la peretele alveolei);
- Fibre apicale (în jurul orificiului apical);
- Fibre interradiculare (între rădăcinile aceluiși dinte).

Pe lângă funcția mecanică, ligamentul periodontal mai are și rol trofic, prin el trec vasele sanguine și nervii, care pătrund prin orificiul apical în pulpă, asigurând nutriția dintelui.

Osul alveolar servește ca loc de inserție a ligamentului periodontal. Este os de tip imatur (os primar, reticulofibros). În el fibrele de colagen nu au aranjament lamelar, sunt dispuse haotic. Multe din fibrele de colagen ale osului trec în componența ligamentului, apoi penetrează cementul formând punți de legătură între aceste structuri – *fibrele Sharpey*. Osul alveolar găzduiește rădăcinile dinților și formează pentru ele alveole. Vasele sanguine din osul alveolar se răspândesc în alveolă, penetrează ligamentul periodontal de-a lungul rădăcinii constituind vase penetrante. O parte din vase și nervi pătrund prin orificiul apical al rădăcinii și intră în pulpa dintelui.

Gingia este tunica mucoasă strâns atașată de periostul proceselor alveolare ale mandibulei și maxilei. Este formată din epiteliu pluristratificat pavimentos parțial keratinizat și lama proprie din țesut conjunctiv fibros dens neordonat, care trece fără limită în stratul fibros al periostului. Lama proprie formează numeroase papile. O parte a epitelului numit *joncțional* înconjoară smalțul acoperit de cuticulă în zona coletului. Epiteliul are o membrană bazală groasă și formează *atașamentul epitelial* (Gottlieb). Celulele epiteliale joncționează cu cuticula prin hemidesmozomi. Între epiteliu gingiei și smalț, apare o depresiune de cca 3 mm numită *sulcus* (șanț) *gingival*, care înconjoară coletul.

Histogeneza dinților

Dinții se dezvoltă din două surse embrionare – smalțul din ectoderm,

celelalte țesuturi din ectomezenchim. Ectomezenchimul este mezenchimul cu origine din crestele neurale (ele la rândul lor formându-se din ectoderm).

Dezvoltarea dintelui începe în săptămâna a 6-7-a a perioadei embrionare cu formarea *lamelor dentare* corespunzător pentru maxilă și mandibulă. Lama dentară este o invaginare în formă de potcoavă a epiteliului peretelui șanțului vestibular al stomodeului (gura primitivă) în mezenchimul subiacent.

În dezvoltarea dinților deosebim următoarele perioade: *de mugure dentar* (formarea primordiului dintelui), *de capișon* (formarea organului smalțului) și *de clopot dentar* (histogeneza, formarea țesuturilor dintelui). Formarea dinților are loc în profunzimea mezenchimului odată cu formarea osului mandibulei și maxilei. La o anumită etapă de dezvoltare are loc erupția succesivă a dinților – apariția coroanelor la suprafața epiteliului cavității bucale.

Interacțiunea ectoderm-mezenchim conduce la formarea pe fiecare lamă dentară a câte 10 *muguri dentari* – zone discrete de proliferare locală a ectodermului. Creșterea mugurilor este însoțită de proliferarea intensă locală, vis-a-vis de fiecare mugure, a ectomezenchimului cu formarea de zone cu celularitate înaltă – *papilele dentare*. Sub presiunea papilei mugurele se transformă într-o cupă, care acoperă papila – stadiul de capișon sau organ al smalțului. La organul smalțului deosebim stratul extern convex – *epiteliul extern al organului*; stratul intern concav – *epiteliu intern al organului smalțului*. Între aceste două foițe ale cupei, în urma acumulării de lichid, celulele acestui epiteliu stratificat obțin formă stelată, ele formează *epiteliu reticular* sau *stelat* ale organului smalțului (se mai numește *pulpa organului smalțului*). În zona de trecere a epiteliului extern în cel intern, la marginea cupei are loc proliferarea intensă a celulelor epiteliale, astfel treptat cupa acoperă tot mai mult papila, transformându-se într-o structură asemănătoare unui clopoțel – stadiul de clopot dentar. Marginea subțiată în formă de inel (gura clopotului) unde se contopesc epiteliul extern cu cel intern constituie *ansa cervicală*. Concomitent între epiteliul intern și cel stelat apare un strat din câteva rânduri de celule – *epiteliu intermediar* al organului smalțului.

De rând cu formarea acestor structuri, din mezenchim, în jurul lor, apare un strat de țesut conjunctiv – *sacul dentar*.

Celulele stratului intern al organului smalțului se diferențiază în proe-

enameloblaste, apoi în enameloblaste care vor forma smalțul. Sub influența enameloblastelor are loc diferențierea celulelor ectomezenchimale din stratul extern al papilei dentare în preodontoblaste, apoi în odontoblaste, care vor forma dentina. Cu toate că primele se diferențiază enameloblastele, activitatea și-o încep odontoblastele. Ele sintetizează și elimină componentele organice ale matricei dentinei (pre dentina) sub stratul de enameloblaste, formând o pătură continuă de substanță intercelulară constituită din fibre de collagen, glicozaminoglicani și glicoproteine. Între timp are loc inversia funcțională a polilor enameloblastelor. Polul atașat de membrana bazală orientat spre odontoblaste devine, din punct de vedere funcțional, apical, iar celălalt, orientat spre epiteliu intermediar – bazal, spre el se deplasează și nucleul. Sub influența enameloblastelor membrana bazală se reduce. După formarea primelor straturi de pre dentină, își încep activitatea secretorie și enameloblastele. Prin prelungirea Tomes a polului apical ele elimină componentele organice ale smalțului, care se depun pe suprafața pre dentinei. Concomitent, treptat, are loc mineralizarea atât a pre dentinei, cât și a matricei smalțului cu creșterea în grosime ale ambelor țesuturi. Odată cu diferențierea odontoblastelor și formarea dentinei papila dentară devine pulpă dentară. Dentinoblastele formează permanent pre dentină, astfel corpii celulelor sunt deplasați treptat spre interior, micșorând astfel volumul cavității pulpare. În canaliculii dentinei rămân doar prelungirile citoplasmice ale dentinoblastelor – fibrele Tomes.

După completarea coroanei, ansa cervicală se alungește distal, formând un manșon epitelial – *teaca epitelială radiculară* Hertwing. Teaca epitelială influențează diferențierea de noi odontoblaste din celulele pulpei, care vor produce dentina rădăcinii, la fel ea v-a determina direcția creșterii rădăcinii, numărul de rădăcini, forma și dimensiunile lor.

Dentina radiculară induce diferențierea celulelor din sacul dentar în *cementoblaste*, care vor produce matricea cementului pe suprafața dentinei rădăcinii. Încarcerându-se în propria substanță intercelulară cementoblastele devin *cementocite*. Tot din sacul dentar se v-a forma și ligamentul periodontal.

Concomitent cu creșterea rădăcinii începe și erupția dintelui. Erupția se produce prin mișcări progresive a dintelui prin țesutul osului alveolar, prin țesutul conjunctiv și epiteliumul cavității bucale cu expunerea coroanei la suprafața lui.

Primordiile dinților permanenți apar aproape concomitent cu cele ale

dinților de lapte. Mugurii dentari pentru dinții permanenți se formează fie pe *lamelle dentare succesionale*, care pentru unii dinți pornesc de la lamelle dentare ale dinților temporari, fie direct de la epiteliul șanțului vestibular (pentru dinții molari). Dezvoltarea primordiilor dinților permanenți se stopează la etapele de capșon până la vârsta de 6-7 ani, când își vor continua dezvoltarea, urmărind aceeași cale, ca și cei temporari.

17. FARINGELE. ESOFAGUL. STOMACUL. INTESTINELE

Faringele

Faringele este organul, unde se intersectează căile respiratorii și tubul digestiv. În faringe deosebim 3 segmente – *nazofaringele*, *orofaringele* și *laringofaringele*. Fiecare din aceste segmente se deosebesc, în special, prin structura mucoasei.

Tunica mucoasă a nazofaringelui este tapetată cu epiteliu simplu anizomorf (pseudostratificat) prismatic ciliat caracteristic pentru căile respiratorii. Lama proprie a mucoasei din țesut conjunctiv fibros lax, în porțiunea ei postero-superioară este bogată în țesut limfoid, care formează *amigdala faringiană*. Amigdala nu formează cripte, nodulii limfoizi sunt rari. Tunica submucoasă conține glande mici cu secreție sero-mucoasă.

Mucoasa oro- și laringofaringelui este tapetată cu epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat așternut pe lama proprie a mucoasei bogată în fibre elastice. Lama musculară lipsește, în submucoasă sunt situate porțiunile secretorii ale glandelor mucoase compuse. Canalele de secreție a glandelor se deschid la suprafața epiteliului. Submucoasa aderă la peretele muscular al faringelui – analog al tunicii musculare, alcătuit din două straturi de țesut muscular striat – intern longitudinal și extern circular. La exterior faringele este acoperit cu adventice din țesut fibros lax cu vase sanguine, limfatice și fibre nervoase.

Esofagul

Esofagul prezintă un tub muscular cu lungimea de cca 40 cm, care conduce bolul alimentar din cavitatea bucală în stomac. Peretele esofagului este format din 4 tunici: tunica *mucoasă*, tunica *submucoasă*, *musculară* și *adventice*. Doar o porțiune mică subdiafragmală a esofagului este acoperită la exterior cu seroasă. Tunica mucoasă împreună cu cea submucoasă formează 6-8 plici longitudinale, care proiemină în lumen. Astfel, în secțiune transversală lumenul esofagului apare stelat. La trecerea bolului alimentar peretele se extinde și plicile dispar. Lumenul este tapetat cu epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat cu cele 3 straturi ale lui – bazal, spinos și superficial pavimentos.

În perioada antenatală de dezvoltare epitelii esofagului cu origine din celulele plăcii precordale a entodermului intestinului primitiv suportă o metamorfoză deosebită. În săptămâna a II-a el este unistratificat prismatic, către săptămâna a IV-a el devine bistratificat prismatic. Cu începutul săptămânii a V-a în urma proliferării intense a celulelor epitelii devine pluristratificat cu ocluzia totală a lumenului. La a 3-a lună de dezvoltare intrauterină epitelii devine pseudostratificat prismatic ciliat, apoi, începând cu luna a 6-a – pluristratificat pavimentos.

În lama proprie a mucoasei, formată din țesut fibros lax, la nivelul inelului cartilajului cricoid al laringelui, la nivelul semiinelului 5 al traheei și la trecerea esofagului în stomac se află câte un grup mic de glande – *glandele cardiale ale esofagului*. Sunt glande simple ramificate cu secreție mucoasă. Glandele conțin numeroase celule endocrine, dar uneori și puține celule asemănătoare celor parietale din glandele gastrice.

Lama musculară a mucoasei din țesut muscular neted este slab dezvoltată în porțiunea superioară, dar bine pronunțată în cea inferioară a esofagului. La excitarea mecanică a mucoasei lama musculară se relaxează și facilitează trecerea bolului alimentar.

În submucoasă, pe tot traiectul esofagului, sunt situate grupuri de glande compuse tubulo-alveolare puternic ramificate cu secreție mucoasă – *glandele proprii ale esofagului*. Canalele de secreție penetrează lama musculară, lama proprie și se deschid la suprafața epitelii. Secretul mucos lubrifică suprafața epitelii, facilitează alunecarea bolului alimentar, dar și protejează mucoasa de acțiunea hranei aspre.

Tunica musculară în 1/3 superioară a esofagului este constituită din țesut muscular striat visceral, în treimea medie – din amestec de țesut striat și țesut muscular neted, iar în cea inferioară doar din țesut muscular neted. La nivelul semiinelului 5 al traheei și la trecerea în stomac stratul intern circular al musculareii formează îngroșări – *sfincterele esofagului*, respectiv superior și inferior.

Tunica externă a esofagului este reprezentată de adventice din țesut fibros lax cu vase sanguine, vase limfatice și nervi, care trece fără limită în țesutul înconjurător și fixează esofagul de organele adiacente. Porțiunea subdiafragmală este acoperită cu seroasă.

La trecerea esofagului în stomac epitelii stratificat pavimentos al mucoasei esofagului trece brusc în epitelii simplu prismatic al mucoasei gastrice.

Stomacul

Stomacul prezintă o dilatare în formă de retortă a tubului digestiv cu volumul de cca 1,5 litri. Stomacul servește ca rezervor, în care se acumulează pentru o anumită perioadă hrana ingerată. Datorită motilității stomacului hrana este amestecată și îmbibată cu suc gastric, secretat de glandele mucoasei stomacale, astfel bolurile sunt transformate în chim alimentar – o suspensie semilichidă. Sub influența enzimelor din suc gastric are loc scindarea chimică a proteinelor din alimente până la oligopeptide (proteine cu lanț scurt). La fel sunt parțial scindate și lipidele. În mediul acid al stomacului, odată cu fărâmițarea bolurilor, încetează scindarea glucidelor, începută în cavitatea bucală sub influența enzimelor salivei. Pe lângă funcția mecanică și de secreție stomacul realizează și funcție de protecție – mediul acid este nefavorabil pentru înmulțirea microbilor, ba chiar și bactericid pentru mulți din ei. De asemenea, stomacul are și funcție endocrină – mucoasa lui conține un număr considerabil de celule endocrine. De rând cu scindarea enzimatică a unor componente ale hranei, în stomac are loc și absorbția apei, electroliților, alcoolului, a unor medicamente. Prin mucoasa gastrică se pot excreta unele substanțe (ex. săruri de metale grele în caz de intoxicații, uree în caz de insuficiență renală).

Anatomic în stomac deosebim 4 regiuni: *cardia*, *fundul*, *corpul* și porțiunea distală, antrumul sau *regiunea pilorică*. Cardia și pilorusul au particularități atât structurale, cât și funcționale, fundul și corpul stomacului din punct de vedere structural sunt identice.

Peretele stomacului, ca și a celorlalte compartimente ale tubului digestiv este constituit din 4 tunici – *mucoasă*, *submucoasă*, *musculară* și *seroasă*. În stomacul gol mucoasa împreună cu submucoasa formează plici longitudinale – *plicele gastrice*, care, însă, dispar la distensia peretelui când stomacul conține hrană. Mucoasa stomacului este constituită din *epiteliu*, *lama proprie* a mucoasei și *lama ei musculară*. Epiteliul mucoasei gastrice este simplu izomorf prismatic secretor. Pe lângă funcția de acoperire și delimitare a mediului intern, epiteliul secretă permanent mucus, care acoperă suprafața sa cu un strat gros de gel, capabil să protejeze epiteliul de acțiunea mecanică, de acțiunea agresivă a sucului gastric acid, de unele componente iritante ale hranei, dar și de microbi. Epiteliocitele de suprafață au nucleu oval deplasat spre polul bazal, dețin reticul endoplasmatic neted și aparat Golgi bine dezvoltate. Polul apical conține vezicule de secreție cu mucinogen, astfel la microscop citoplasma lui apare palidă.

se colorează slab. Epiteliul se afundă în lama proprie a mucoasei și formează numeroase *foveole gastrice*, care pot fi observate la amplificarea mică a microscopului în secțiunea transversală a peretelui. Foveolele sunt tapetate cu același epiteliu ca și suprafața. În porțiunile cardială și pilorică foveolele sunt mai adânci (până la $\frac{1}{2}$ din grosimea lamei proprii) și mai largi, decât în zona corpului și fundului. Epiteliocitele în cadrul epiteliului sunt consolidate prin zonule de aderență, zonule ocludente, desmozomi și legate de membrana bazală prin hemidesmozomi.

La fundul fiecărei foveole se deschid câteva *glande gastrice* – glande simple tubulare ramificate sau neramificate. Glandele manifestă particularități structurale și funcționale pentru fiecare regiune a stomacului. Astfel, deosebim glande gastrice *cardiale* (în cardiac), glande gastrice *proprii* (în fundul și corpul stomacului) și glande gastrice *pilorice* (în antrum).

Glandele sunt lungi, ocupă toată grosimea lamei proprii a mucoasei și ajung până la lama musculară. La fiecare glandă deosebim *istmul*, *coletul*, *corpul* și *fundul* glandei. Corpul și fundul constituie porțiunea secretoare, iar coletul și istmul – canalul secretor.

Glandele gastrice secretă pe zi până la 2000 ml suc gastric format din apă, electroliți, mucus și enzime – pepsină, renină (la copii), lipază. Glandulocitele mai secretă factor antianemic și un șir de hormoni. Complexitatea funcției secretorii a glandelor determină și variabilitatea tipurilor celulare în cadrul lor. Astfel, în glandele gastrice (în special cele proprii) se conțin: celule *principale*, celule *parietale*, *mucocite cervicale*, celule *nediferențiate* și celule *endocrine*.

Celulele principale secretă pepsinogen, renină și lipază. Sunt dispuse predominant în corpul și fundul glandelor. Au formă cubică sau prismatică cu nucleu eucrom situat central, nucleol și citoplasmă bazofilă. Sunt bogate în reticul endoplasmatic rugos, au aparat Golgi bine dezvoltat, conțin mitocondrii, lizozomi și granule de secreție în polul apical.

Celulele parietale elimină cloruri și protoni, din care în lumen se formează acid clorhidric. Sunt situate predominant în colet și corp. Au formă rotundă sau neregulată, dimensiuni mai mari, decât a celorlalte celule, din care cauză în preparatele histologice par expuse în afara glandei (de aici numirea – parietale). Nucleul este situat central, citoplasma se colorează intens oxifil (nuanțe de roșu la colorare cu hematoxilină-cozină). La microscopul electronic în citoplasma celulelor pot fi observate un număr mare de

mitocondrii și o rețea de *canaliculi intracelulari*. Canaliculii prezintă invaginări adânci și ramificate a plasmalemei și servesc ca canale de secreție. Cu cât activitatea secretorie a celulei este mai înaltă, cu atât mai ramificați sunt canaliculii. Pe lângă cloruri și protoni, celulele parietale secretă un polipeptid numit *factorul intrinsec*, sau *factorul antianemic* Kastle. Această proteină leagă în stomac vitamina B₁₂ (ciancobalamina) și o protejează de scindare, o conduce până la ileon, unde va fi absorbită în sânge. Vitamina B₁₂ este un factor strict necesar în eritropoeză, lipsa lui conduce la anemie.

Celulele nediferențiate sunt celule-stem pentru epiteliul din glande și cel de suprafață. Sunt dispuse în zona coletului, se înmulțesc mitotic și se diferențiază în oricare tip de celulă a mucoasei stomacului. Sunt celule mici cu nucleu hipererom, cu puțină citoplasmă și organite de tip general slab dezvoltate.

Mucocitele cervicale sunt celule secretoare de mucus, se află în zona coletului, în preparatele histologice la colorații uzuale se deosebesc cu greu. Au nucleul deplasat spre polul bazal, în citoplasma polului apical se conțin numeroase granule de secreție cu mucinogen. Reticulul endoplasmatic neted și aparatul Golgi sunt moderat dezvoltate. Se divid mitotic, din care cauză mai sunt considerate și ca forme de tranziție de la celulele-stem spre alte tipuri celulare.

Celulele endocrine au fost numite generic endocrinocite gastro-intestinale, deoarece sunt comune atât pentru stomac, cât și pentru intestine. Sunt parte a sistemului endocrin difuz. În stomac se întâlnesc celule EC (cele mai numeroase, secretă serotonină și melatonină), celule G (gastrina), celule ECL (histamina), celule D (somatostatina), celule D₁ (peptida vasointestinală), celule A (enteroglucagon). Hormonii secretați influențează motilitatea, secreția, înmulțirea celulelor, dar unii din ei manifestă și acțiune la distanță.

Glandele proprii ale stomacului sunt cele mai dezvoltate, sunt numeroase și aranjate paralel, ocupă toată grosimea lamei proprii, au lumenul îngust și conțin un număr mare de celule principale și parietale. Între glande rămân septuri foarte fine de țesut conjunctiv cu rețeaua de capilare.

Glandele cardiale sunt simple tubulare și foarte ramificate, coletul lor este tapetat cu epiteliocite prismatice cu citoplasmă clară și nucleu aplatizat, deplasat la polul bazal – sunt celule secretoare de mucus. Celule principale și parietale în glandele cardiale se întâlnesc în număr redus.

Regiunea pilorică se caracterizează prin foveole adânci și largi. Glandele

dele sunt mai rare, ramificate și cu lumenul dilatat. Epiteliul lor este constituit, în fond, de mucocite, este lipsit de celule parietale. Secretul glandelor pilorice este alcalin, conține dipeptidaze.

Lama proprie a mucoasei din țesut conjunctiv lax suplinește spațiile înguste dintre glande, deține o rețea deasă de capilare. Este bine dezvoltată în cardiac și antrum și mai redusă în corpul și fundul stomacului. Conține numeroase mastocite, macrofage, limfocite, plasmocite. Mastocitele sunt situate lângă membrana bazală a glandelor în apropierea celulelor parietale. Limfocitele lamei proprii rareori formează noduli sau câmpuri.

Mucoasa este separată de submucoasă de lama musculară, constituită din trei straturi de fascicule de miocite cu orientare diferită în straturile învecinate.

Submucoasa stomacului este bine dezvoltată, formată din țesut fibros dens neordonat cu o rețea de vase sanguine, vase limfatice și plexul nervos submucos.

Tunica musculară a stomacului este formată din trei straturi distincte de țesut muscular neted: stratul intern oblic, stratul mediu circular și cel extern longitudinal. Asemenea aranjament al fasciculelor de miocite asigură nu numai motilitatea, dar și rezistivitatea peretelui la extensiune. Între straturile de mușchi se conțin vase sanguine, limfatice și elementele plexului nervos mienteric.

Tunica externă este reprezentată de seroasă – un strat de țesut conjunctiv lax bogat în vase sanguine, adipocite și acoperit cu mezotelium.

Intestinul subțire

Intestinul subțire este cel mai lung segment al tubului digestiv (cca 2,8 m) interpus între stomac și intestinul gros. Anatomic este constituit din trei părți distinctibile: *duoden* (30 cm), *jejun* (120 cm) și *ileon* (130 cm). În intestinul subțire continuă scindarea chimului alimentar sub influența sucului pancreatic și celui intestinal în prezența bilei eliminate de ficat. Procesul important, care are loc în intestinul subțire, este absorbția produșilor digestiei, apei, sărurilor minerale, vitaminelor. De asemenea intestinul subțire realizează funcții de protecție și endocrină.

Peretele intestinului subțire este constituit din tunicile *mucoasă*, *submucoasă*, *musculară* și *seroasă* (cu excepția duodenului, care are suprafața posterioară acoperită cu adventice). Mucoasa intestinului subțire formată din *epiteliu*, *lama proprie* și *lama musculară* este perfect adaptată funcțiilor de digestie și de absorbție. Scindarea chimică a componentelor chimului

are loc în lumenul intestinului (digestie *luminală*), pe suprafața stratului de mucus (digestia *parietală*), pe suprafața plasmalemei în glicocalixul epiteliului mucoasei (digestia *membranară*) și în însăși celulele epiteliale (digestie *intracelulară*). Aportul principal îl are digestia membranară. La fel, și procesul de absorbție are loc prin plasmalema polului apical al celulelor epiteliale cu bordură de absorbție. Astfel, este necesară o suprafață mare de contact al chimului cu plasmalema epiteliocitelor mucoasei. Această suprafață (cca 200 m²) datorează complexității reliefului mucoasei intestinului subțire. Aici deosebim *plici intestinale* (valve semicirculare) formate de mucoasă împreună cu submucoasa, *vilozitățile* mucoasei și *microvilozitățile* celulelor cu bordură de absorbție a epiteliului mucoasei.

Dacă ar fi un tub neted, intestinul subțire cu lungimea de 2,8 m și diametrul de 4 cm, suprafața lui ar constitui 0,35 m². Plicile intestinale sporesc suprafața cca de 3 ori, vilozitățile -- de 10 ori și microvilozitățile -- încă de 20 ori, astfel ajungem la peste 200 m².

Plicile semicirculare (valve conivente, valve Kercking) sunt plici permanente formate din submucoasă și mucoasă. Apar de la al doilea sfert de duoden și continuă până la prima jumătate a ileonului, descrescând treptat numeric și în înălțime.

Vilozitățile intestinale sunt structuri proprii doar intestinului subțire. Prezintă evaginări digitiforme ale mucoasei cu înălțimea de 1,5 mm – în duoden, care descrește treptat până la 0,5 mm în ileon. La 1 mm² de suprafață numărul lor este de cca 40. Miezul vilozităților este format din țesutul conjunctiv al lamei proprii a mucoasei, conține numeroase limfocite, plasmocite, macrofage, mastocite, fascicule de miocite netede, o rețea deasă de capilare fenestrate și un capilar limfatic orb, numit și *duct lacteal*.

Microvilozitățile sunt structuri ale polului apical al epiteliocitelor columnare, organite de tip special ale acestor celule, ele formează așa-numita bordură de absorbție, sau margine în perie. Sunt excrescențe citoplasmatiche cu înălțimea de cca 1 μm și diametrul de 0,1 μm. Fiecare celulă deține cca 3000 microvili. Glicocalixul microvililor este foarte bogat în enzime, care și asigură digestia membranară.

Epiteliul care acoperă vilozitățile intestinale conține următoarele tipuri de celule: *celule columnare cu bordură de absorbție* (enterocite absorbante), *celule caliciforme*, *celule "M"* și *celule endocrine*.

Enterocitele absorbante sunt celule columnare (prismatice înalte) cu

polul apical dotat cu microvili, nucleu oval eucrom deplasat spre polul bazal, citoplasmă bogată în reticul endoplasmatic rugos și neted, cu aparat Golgi dezvoltat, numeroase mitocondrii și mulți lizozomi. Formează joncțiuni strânse și de aderență, desmozomi cu celulele vecine, se leagă prin hemidesmozomi cu membrana bazală. Celulele cu bordură de absorbție constituie majoritatea în cadrul epitelului.

Celulele caliciforme sunt glande unicelulare care secretă mucinogen. Granulele de secreție se acumulează în polul apical dilatându-l, astfel celula are polul bazal îngust, iar cel apical – voluminos (formă de cupă, calice). Mucinogenul eliminat se transformă în mucus – o substanță vâscoasă, dar fină, care acoperă suprafața luminală, servind ca înveliș de protecție. În colorațiile uzuale citoplasma celulelor se colorează slab. Nucleul și organellele celulei – reticulul endoplasmatic neted, aparatul Golgi și puținele mitocondrii sunt situate în polul bazal, lângă nucleu. Numărul de celule caliciforme în cadrul epitelului crește gradual de la duoden spre ileon.

Celulele endocrine aparțin sistemului endocrin difuz. În mucoasa intestinală se întâlnesc:

- celule G (secretă gastrina – efecte stimulatorii multiple asupra secreției, motilității, troficității);
- celule D (secretă somatostatina – efecte inhibitorii);
- celule S (secretă secretina – inhibă motilitatea și secreția de HCl în stomac, stimulează secreția de pepsină, stimulează secreția pancreasului și a bilei în ficat);
- celule I (secretă colecistokinina – inhibă motilitatea și secreția stomacului, stimulează eliminarea bilei);
- celule EC (secretă serotonina, endorfina – stimulează secreția și motilitatea);
- celule D₁ (secretă peptida vasointestinală – dilată vasele sanguine).

Celulele endocrine conțin granule de secreție la polul bazal. Hormonii sunt exocitați și dirijați prin membrana bazală în lama proprie, au efect paracrin, dar nimerind în sânge manifestă și acțiune la distanță – efect endocrin.

Epiteliul mucoasei se afundă în lama proprie, formând criptele intestinale (glande intestinale Lieberkühn). Criptele intestinale sunt glande simple tubulare, care se extind de la spațiile dintre vilozități până la lama musculară a mucoasei. În duoden criptele sunt relativ scurte și ramificate, lungimea lor apoi crește treptat spre ileon. Epiteliul criptelor conține

cinci tipuri de celule: *columnare* cu bordură de absorbție, *caliciforme*, *endocrine*, *nediferențiate* și celule *cu granulație acidofilă* (celule Paneth). Primele trei tipuri – absorbante, caliciforme și endocrine – după structura și funcțiile lor sunt similare cu cele de pe suprafața vilozităților. Celulele nediferențiate sunt celule-stem ale epiteliului mucoasei intestinale. Sunt situate în treimea profundă a criptelor, servesc ca sursă de regenerare pentru epiteliul atât al glandelor, cât și a celui de la suprafața vilozităților. Se divid mitotic și treptat se diferențiază în celelalte tipuri de celule. Rata de reînnoire a epiteliului intestinal este de 5-6 zile. Celulele cu granulație acidofilă sunt celule prismatice fără microvili, situate la fundul criptelor. Au nucleii ovali situați la polul bazal, tot aici în citoplasmă se conține reticul endoplasmatic rugos și mitocondrii. Aparatul Golgi este dispus deasupra nucleului. Polul apical deține numeroase granule de secreție voluminoase, acoperite cu membrană, care se colorează intens cu cozină. Celulele secretă enzima antibacteriană lizozimul, dar și dipeptidaze, alte enzime.

Lama proprie a mucoasei din țesut conjunctiv fibros lax, bogat în fibre elastice formează nu numai miezul vilozităților intestinale, dar și interstițiul dintre cripte. Glandele intestinale sunt împrejmuite de o rețea de capilare sanguine. În lama proprie a mucoasei intestinului subțire, pe tot traiectul lui, se conțin noduli limfoizi. În duoden și jejun nodulii sunt mici și solitari. În ileon nodulii apar voluminoși și formează agregate, cunoscute ca *plăcile Peyer* (în locurile unde sunt dispuse, mucoasa proemină în lumen). Nodulii conțin limfocite T și B, în zonele marginale se întâlnesc plasmocite. Plasmocitele produc anticorpi din clasa A, care sunt transportați transepitelial la suprafața mucoasei. La trecerea prin epiteliocitele mucoasei monomerii de imunoglobuline sunt legați de o proteină specială (proteina S) în dimeri. Dimerii sunt rezistenți la acțiunea enzimelor din intestin, nu sunt hidrolizate păstrându-și capacitatea de a lega antigene și pe suprafața mucoasei. În locurile, unde în lama proprie sunt situați nodulii limfoizi, epiteliul de suprafață mai conține un tip de celule – celulele "M" (celule cu microfalduri, sau celule membranoase). Sunt celule aplatizate, care în infoldurile citolemei găzduesc limfocite. Sunt celule prezentatoare de antigen, transmit informația antigenică limfocitelor T.

Lama musculară a mucoasei prezintă două straturi – intern circular și extern longitudinal din fascicule de miocite netede. Asigură motilitatea mucoasei față de restul peretelui intestinal. Miocite din lama musculară migrează în miezul vilozităților și formează așa numitul *muşchi al vilozităților*.

Submucoasa intestinului subțire este formată din țesut conjunctiv fibros bogat în fibre elastice, conține vase sanguine, vase limfatice și plexul nervos submucos (Meisner) format din fibre nervoase și microganglioni ai sistemului nervos parasimpatic. În submucoasa duodenului (doar a duodenului!) se conțin glande – *glandele duodenale* (Brünner). Sunt glande tubulo-alveolare ramificate cu secreție mucoasă, ducturile lungi ale cărora se deschid la suprafața mucoasei la fundul criptelor sau direct între vilozități. Glandele secretă un lichid alcalin bogat în mucină, care protejează epiteliul de acțiunea chimului acid, propulsat din stomac, participă la neutralizarea acidului. Celulele glandelor, de asemenea, produc și secretă urogaston – o polipeptidă, care stimulează înmulțirea celulelor epiteliale, dar și inhibă formarea de HCl în stomac. În glande se conțin și diferite celule endocrine.

Tunica musculară a intestinului subțire este formată din două straturi de fascicule de miocite: *intern circular* și *extern longitudinal*. În țesutul conjunctiv dintre straturi se conțin vase sanguine, vase limfatice și plexul nervos mienteric (Auerbach) din fibre și microganglioni. Plexul mienteric, de rând cu cel submucos, asigură un anumit grad de autonomie funcțională (cu referință la motilitate și secreție) a intestinului.

Tunica externă la duoden este reprezentată doar parțial de seroasă (suprafața anterioară, în rest – de adventice). Jejunul și ileonul sunt acoperite de seroasă.

Hisofiziologia intestinului subțire. În intestinul subțire continuă scindarea enzimatică a componentelor hranei și absorbția produselor de digestie. Sub acțiunea enzimelor sucului pancreatic și al celui intestinal în prezența bilei și în condițiile unui mediu alcalin are loc scindarea proteinelor, glucidelor, lipidelor, acizilor nucleici. Proteinele sunt hidrolizate până la oligopeptide (peptide cu lanț scurt) și aminoacizi. Acești produși prin transport activ, împreună cu Na⁺ sunt endocitați de celulele absorbante, unde oligopeptidele vor fi degradate până la aminoacizi de enzimele lizozomale. Aminoacizii absorbiți și cei obținuți în urma digestiei intracelulare vor fi transportați prin polul bazal și membrana bazală în țesutul conjunctiv subiacent, de unde vor pătrunde în capilarele sanguine. Glucidele (carbohidrații) sunt hidrolizate de amilaza salivei și a pancreasului până la dizaharide în lumenul intestinului. Dizaharidele în glicocalixul enterocitelor cu bordură de absorbție sunt clivate până la monozaharide, care, activ, împreună cu ionii de Na, transcelular, pătrund în lama proprie, unde

sunt preluate de capilarele sanguine. Grăsimile sub acțiunea lipazei salivei, apoi a celei din suc gastric și, în final, al lipazei pancreatice sunt hidrolizate până la monogliceride și acizi grași liberi. Sub influența sărurilor biliare produșii scindării sunt transformați în micelii (structuri de 4-6 nm). Monogliceridele, acizii grași, colesterolul din micelii pătrund pasiv prin plasmalema celulelor absorbante. Acizii grași cu lanț carbonic mic (până la 12) sunt transportați în sânge. Acizii grași cu lanț mai lung și monogliceridele sunt transportate în reticulul endoplasmatic neted, unde din ele sunt resintezate trigliceride. În aparatul Golgi trigliceridele sunt complexate cu proteine, formând hilomicroni acoperiți cu membrană. Hilomicronii (0,1-0,5 μm) sunt transportați spre membrana bazo-laterală, eliminați în spațiul intercelular, străbat membrana bazală și pătrund în capilarul limfatic orb al vilozității. Enterocitele cu margine în perie absorb ionii de Na, Cl, alte microelemente, vitamine și o cantitate mare de apă.

La om în 24 de ore în tractul digestiv se secretă cca 1500 ml salivă, 200 ml suc gastric, 500 ml bilă, 1500 ml suc pancreatic, 1500 ml suc intestinal, la care se adaugă cele cca 2000 ml de lichid ingerate. În intestinul subțire se absorb cca 8500 ml de apă (cca 400 ml se absorb în colon, 100 ml sunt evacuate cu masele fecale).

Contractiile mușchilor netezi din vilozități facilitează absorbția în limbă și sânge a produșilor digestiei.

Contractiile peristaltice ale mușchilor tunicii musculare și a lamei musculare a mucoasei asigură amestecarea chimului și propulsarea lui de-a lungul intestinului.

Țesutul limfoid, macrofagele, leucocitele eozinofile din lama proprie a mucoasei, lizozimul celulelor Paneth asigură protecția antiparazitara, antimicrobiană și imună.

Intestinul gros

Anatomic intestinul gros include următoarele segmente: *cecul* cu *apendicele vermiform*, *colonul ascendent*, *transvers*, *descendent*, și cel *sigmoid* și *intestinul rect* cu *canalul anal*. Lungimea totală a intestinului gros variază între 1,5-2 m. În aspect histologic structura peretelui intestinului gros pe tot traiectul lui este similară, doar cu unele particularități la nivelul apendicelui, rectului și canalului anal.

Către momentul propulsării chimului în intestinul gros scindarea enzimatică a componentelor lui, practic, este terminată. În intestinul gros con-

tinuă absorbția apei, sărurilor minerale, dar și a aminoacizilor, monozaharidelor și acizilor grași rămase neabsorbite în intestinul subțire.

Capacitatea de absorbție a intestinului gros este foarte înaltă, ceea ce face posibilă, în caz de necesitate, alimentarea pacienților prin clizme nutritive.

În intestinul gros se formează masele fecale cu ulterioara lor evacuare. Intestinul gros este populat masiv de floră bacteriană – bacilul intestinal, saprofit în condiții normale. Bacilul intestinal creează concurență dezvoltării florei microbiene patogene. De rând cu aceasta, flora intestinală sintetizează vitaminele B₁₂ (ciancobalanina) necesară pentru eritropoeză în măduva oaselor și vitamina K, care este un cofactor în coagularea sângelui. Activitatea florei intestinale este însoțită de degajarea unei cantități semnificative de căldură, care contribuie la menținerea temperaturii corpului în condițiile de termoliză avansată.

Peretele intestinului gros este format din 4 tunici: *mucoasa, submucoasa, musculara și seroasa* (sau adventice în unele porțiuni).

Mucoasa include *epiteliul, lama proprie și lama musculară*. Epiteliul mucoasei este simplu columnar cu celule absorbante, numeroase celule caliciforme și celule endocrine. La fel ca și în intestinul subțire, acolo unde în lama proprie a mucoasei se află noduli limfoizi, epiteliul mucoasei conține și celule "M". Spre deosebire de intestinul subțire, mucoasa colonului nu formează vilozități, ci doar placi circulare și cripte. Criptele sunt numeroase și lungi, fundul lor ajunge până la lama musculară a mucoasei. Epiteliul criptelor este mult mai bogat în celule caliciforme, decât cel de suprafață. În cripte se mai conțin epiteliocite absorbante, endocrine și nediferențiate (în porțiunea profundă). Celule cu granulație acidofilă se întâlnesc rar. Lama proprie a mucoasei prezintă fâșii înguste de țesut conjunctiv lax cu vase sanguine, limfatice și fibre nervoase între criptele intestinului. Țesutul lamei proprii conține numeroase macrofage, limfocite, plasmocite și bazofile tisulare. În lama proprie se află și numeroși noduli limfoizi, de regulă voluminoși, care deseori străbat lama musculară și se răspândesc în submucoasă. În locurile dispoziției nodulilor limfoizi criptele lipsesc. Lama musculară a mucoasei este bine dezvoltată și constituită din straturile intern circular și cel extern longitudinal din țesut muscular neted.

Submucoasa din țesut conjunctiv fibros bogat în celule adipoase conține rețeaua de vase sanguine, vase limfatice și plexul nervos submucos.

Tunica musculară este formată din două straturi de țesut muscular ne-

ted – *intern circular* și cel *extern longitudinal*. O particularitate esențială a muscularei colonului este că stratul muscular extern e incomplet, el formează 3 panglici – *tenii*. Între tenii peretele intestinului este subțiat. Straturile musculare sunt separate de țesut conjunctiv cu vase și plexul nervos mienteric.

Tunica externă este reprezentată de seroasă și doar suprafața posterioară a colonului ascendent și a celui descendent – de adventice. Între tunicile seroasă și musculară se conțin acumulări de țesut adipos.

Apendicele vermiform

Apendicele este un organ tubular cu capătul orb și originea de la diverticulul cec. Lungimea apendicelui atinge 8-12 cm. Are lumenul foarte îngust – 1-3 mm, care comunică cu cavitatea cecului. La adulți lumenul uneori poate fi obliterat. Apendicele nu are funcție digestivă, este unul din organele periferice ale sistemului imun.

Structura peretelui apendicelui, în aspect general, este asemănătoare cu cea a colonului. Mucoasa conține mai puține celule caliciforme, dar mai multe celule "M" decât în colon, criptele sunt scurte și neordonate. Epiteliul criptelor conține numeroase celule endocrine. Lama proprie a mucoasei și submucoasa dețin un număr mare de noduli limfoizi, cât și câmpuri de limfocite diseminate, din care cauză apendicele mai este numit și *amigdală intestinală*. Lama musculară a mucoasei este discontinuă, fiind întreruptă de țesutul limfoid. Tunica musculară are ambele straturi complete. La suprafață apendicele este acoperit cu seroasă.

Datorită faptului că apendicele este o evaginare oarbă, chimul care pătrunde în lumenul lui nu poate fi rapid evacuat. Reținerea lui îndelungată poate conduce la dezvoltarea florei microbiene, urmată de inflamația apendicelui – apendicita. Destrucția peretelui inflammat este însoțită de răspândirea infecției în cavitatea peritoneală – peritonita.

Rectul

Prezintă porțiunea distală a intestinului gros, are lungimea de cca 15 cm. La rect deosebim *porțiunea pelviană* și *canalul rectal*. Canalul rectal la rândul lui include *zona coloanelor rectale*, *zona intermediară* (de tranziție) și *zona cutanantă*.

Peretele rectului păstrează aceeași structură ca și a colonului. În porțiunea pelviană mucoasa împreună cu submucoasa, dar și cu implicarea

unor fascicule de miocite ale stratului intern al tunicii musculare formează 3 pliuri circulare. Cripte mucoase sunt mai adânci decât în colon, dar mai puțin numeroase. Conțin celule absorbante, mucocite, celule endocrine și nediferențiate. În lama proprie a mucoasei sunt prezenți numeroși noduli limfocitari.

În zona columnară mucoasa formează 8-10 pliuri longitudinale, care confluează la capătul lor distal, formând *valvele anale* ale zonei intermediare cu suprafața netedă. Epiteliul mucoasei porțiunii distale a zonei columnare din simplu prismatic devine stratificat columnar, apoi stratificat cubic. În zona intermediară (de tranziție) devine stratificat pavimentos nekeratinizat, apoi stratificat pavimentos keratinizat în zona cutanantă. În submucoasa zonei columnare se conțin glande rudimentare – *glandele anale*, ductele lungi ale cărora se deschid la suprafața mucoasei. De asemenea, în submucoasă se află plexul nervos și o rețea de vene largi, care la pierderea tonusului peretelui lor se pot transforma în dilatări varicoase – hemoroizi.

Stratul intern circular al tunicii musculare formează două îngroșări: cea superioară din țesut muscular neted – *sfincterul anal intern* (involuntar) și cea inferioară din țesut muscular striat – *sfincterul anal extern* (voluntar).

Porțiunea cutanantă a canalului rectal conține foliculi piloși, glande sebacee și glande sudoripare cu secreție apocrină.

Tunica externă a porțiunii superioare a rectului este reprezentată de scroasă, în porțiunea inferioară – de adventice din țesut fibros.

18. FICATUL. PANCREASUL

Ficatul este cea mai mare glandă din organism, cu masa de aproximativ 1500 g la adult, prezintă o glandă accesorie a tubului digestiv, care secretă în intestin bila, însă realizează o așa multitudine de alte funcții, încât pe drept este considerat laborator central al organismului.

Funcțiile ficatului

1. Secretoare: exocrină – eliminarea bilei în duoden (250-1100 ml în 24 ore) dar și eliminarea în sânge a numeroșilor compuși sintetizați sau transformați metabolic.
2. Metabolică – participarea la toate tipurile de metabolism: proteic, glucidic, lipidic (inclusiv la metabolismul colesterolului), pigmentar, a hormonilor ș.a.
3. Sinteza proteinelor plasmiei sanguine – fibrinogenul și protrombină (factori ce intervin în mecanismul coagulării sângelui), albuminelor, globulinelor ș.a.
4. Detoxifierea – transformarea toxinelor, preparatelor medicamentoase și altor xenobiotice în derivați mai puțin nocivi.
5. Protecție prin distrugerea microorganismelor, elementelor figurate îmbătrânite ale sângelui, celulelor canceroase și altor factori biologici, care nimeresc în ficat cu sângele.
6. Depozitarea glicogenului, vitaminelor liposolubile (A,D,E,K), trigliceridelor, fierului, cuprului. Sistemul vascular al ficatului este capabil să depoziteze o cantitate considerabilă de sânge.
7. Hemopoietică – între lunile a 2-a și a 8-a a embriogenezei. În perioada postnatală în hepatocite se sintetizează trombopoetina factor de creștere, care stimulează trombocitopoeza.

Aceste numeroase funcții în totalitatea lor sunt atât de importante, încât ficatul se consideră organ vital. Înlăturarea lui sau lezarea considerabilă de către un proces patologic sunt incompatibile cu viața.

Structura. Ficatul este o glandă compusă, constituită din parenchim și stromă. Parenchimul este reprezentat de celule epiteliale numite *celule hepatice* sau *hepatocite*. Ficatul este acoperit de foița viscerală a peritoneului

și de o capsulă subțire din țesut conjunctiv fibros dens (capsula Glisson). De la capsula fibroasă din regiunea hilului, în profunzimea parenchimului hepatic împreună cu vasele sanguine, vasele limfatice, nervii și canalele de excreție pătrund septuri de țesut conjunctiv fibros lax cu delimitarea *lobulilor hepatici*. Asemene lobuli au fost numiți clasici (sunt similari lobulilor oricărei glande).

Lobulul hepatic clasic – unitatea morfo-funcțională a parenchimului ficatului, are forma unei prisme, care în secțiunea histologică apare ca un hexagon. El este constituit din *cordoane (trabeculi)* de hepatocite ramificate și anastomozate, dispuse predominant radial, și capilare sanguine sinusoide intralobulare situate între aceste cordoane. În centrul lobulului se află o venă, formată prin confluența capilarelor sinusoide, numită *vena centrală*. Pe perimetrul lobulului, la 3-4 colțuri ale hexagonului se află complexe formate din *venă interlobulară* (ramură a venei portă), *arteră interlobulară* (ramură a arterei hepatice) și *duct biliar interlobular* – complexe numite *triade hepatice*. Vasele și ductul sunt însoțite de țesut conjunctiv, care formează *spațiul portal*. Pe lângă elementele triadei spațiile portale conțin vase limfatice și nervi.

Cordoanele hepatice prezintă porțiunile secretoare ale glandei, sunt formate din două rânduri de hepatocite, legate între ele prin desmozomi. Între celulele rândurilor de hepatocite a cordonului se situează *canaliculul biliar* (lumenul porțiunii secretoare) lipsit de perete propriu și închis la capătul central. Canaliculul e format de citolemele hepatocitelor vecine, care în acest loc invaginează, formând astfel un spațiu capilar, în care se elimină bila. Lumenul canaliculului biliar nu comunică cu restul spațiului intercelular, și în continuare cu spațiul pericapilar, datorită faptului că membranele hepatocitelor vecine în acest loc contactează strâns una cu alta, formând zonule ocludente. Prin urmare, canaliculele biliare se situează în interiorul cordoanelor hepatice, pe când capilarele sanguine se află între cordoane. Astfel, fiecare hepatocit în cordonul hepatic are două fețe. O față – *biliară*, înzestrată cu microvilozități, este orientată spre lumenul canaliculului biliar, în care celulele secretă bilă, iar alta – *vasculară*, de asemenea înzestrată cu microvilozități și orientată spre capilarul sanguin intralobular. Prin polul vascular hepatocitele preiau din sânge substanțele absorbite în tubul digestiv, produși ai metabolismului, hormoni și alte substanțe biologice active, medicamente, dar și elimină în sânge proteine, glucoză, uree, vitamine, complexe lipoproteice și alte substanțe. În condiții

normale bila niciodată nu pătrunde în sânge, deoarece canaliculul biliar e separat de cel sanguin de către hepatocit și joncțiunile strânse (zonule de ocludență) dintre hepatocite.

În lobulul hepatic clasic sângele circulă de la periferia lui spre centru, iar bila – de la centru spre periferie.

Pe lângă noțiunea de lobul hepatic clasic există și alte concepții de organizare structural-funcțională a parenchimului ficatului – *lobul portal* și *acin hepatic*. Lobulul clasic, lobulul portal și acinul hepatic sunt reprezentate de aceleași elemente, doar interpretarea lor funcțională este diferită.

Reeșind din faptul că lobulul oricărei glande formează un canal excretor interlobular, în ficat asemenea lobul apare constituit din parenchimul, care își revarsă secretul (bila) într-un canal interlobular. Astfel, zone din 3 lobuli clasici din jurul ductului biliar interlobular formează așa numitul *lobul portal*.

Lobulul portal în secțiune are forma unui triunghi, la vârfurile căruia se află venele centrale a trei lobuli clasici vecini, iar în centru – triada. Spre deosebire de lobulul clasic, în lobulul portal circulația sângelui e orientată de la centru spre periferie, iar a bilei – de la periferie spre centru.

Acinul hepatic prezintă parenchimul alimentat cu sânge dintr-o singură ramură terminală a arterei hepatice (artera perilobulară a lobulului clasic). Această zonă are forma unui romb, la vârfurile unghiurilor ascuțite a căruia se află venele centrale ale doi lobuli hepatici clasici vecini. La fel ca și în lobulul portal, în acin circulația sanguină se realizează de la centru spre periferie, iar a bilei – de la periferie spre centru. În dependență de poziția față de vasul nutritiv, în acin se disting trei zone deosebite prin gradul de oxigenare și activitatea metabolică a hepatocitelor: 1) *centrală*, adiacentă vaselor perilobulare, 2) *intermediare*, de o parte și alta a zonei centrale, 3) *periferice*, adiacente venelor centrale. Porțiunea acinului situată în apropierea vaselor (zona 1) este aprovizionată cu sânge oxigenat mai bine decât celelalte zone. Partea periferică a acinului, localizată în apropierea venelor centrale (zona 3) primește sânge mai puțin oxigenat. Noțiunea despre acin lămurește cât se poate de bine deosebirile structurale și funcționale ale hepatocitelor din diferite zone și este utilă pentru înțelegerea unui șir de probleme ce țin de patologia și regenerarea ficatului.

Circulația sanguină în ficat se realizează din două surse: artera hepatică și vena portă. Prin artera hepatică în ficat împreună cu cele circa 20% din volumul de sânge se livrează oxigenul. Prin vena portă ficatul primește

cca 80% din totalitatea sângelui. Acesta este sângele colectat de la organele impare ale cavității abdominale (stomac, intestin, splină, pancreas), bogat în substanțe nutritive, hormoni, substanțe biologice active, anticorpi și substanțe pasibile de detoxifiere. Vasele ambelor sisteme vasculare se ramifică în cadrul septurilor conjunctive în artere și vene lobare, segmentare, subsegmentare și, în sfârșit, interlobulare. Ultimele intră în componența triadelor. De la arterele și venele interlobulare pleacă vasele perilobulare, înconjurând lobulul pe perimetru. Arterele și venele perilobulare se ramifică în arteriole și venule scurte, care intră în lobul, confluează și formează capilarele sinusoide, prin care de la periferia lobulului spre centru curge sânge amestecat. Capilarele sinusoide au traiect radial spre centrul lobulului, unde se contopesc și formează vena centrală. Din vena centrală sângele se varsă în venele colectoare sau sublobulare, apoi – în venele hepatice și, din ele, în vena cavă inferioară.

Sinusoidele hepatice (capilarele sinusoide) – spații dispuse între cordoanele de hepatocite, ramificate și anastomozate la fel ca și cordoanele.

Căile biliare – sistemul de canale prin care bila din ficat se varsă în duoden. Este alcătuit din căile intrahepatice și extrahepatice.

1. Căile biliare intrahepatice – sunt formate din căile biliare intralobulare (*canaliculi biliari*) și interlobulare (*colangiolo*e și *ducturi biliare interlobulare*).

Canaliculii biliari își i-au începutul orb în partea centrală a lobulului clasic și ajungând la periferia lobulului, trec în colangiolo.

Colangioloele sunt tuburi scurte la periferia lobulilor clasici. Primesc bila din canaliculii biliari și o transmit ducturilor. Peretele colangioloelor pe circumferință este format de 2-3 epiteliocite cubice. Colangioloele confluează în canalele biliare interlobulare.

Canalele biliare interlobulare împreună cu ramurile venci porte și arterei hepatice intră în componența triadelor și sunt tapetate cu epiteliu unistratificat cubic, iar cele segmentare – cu epiteliu prismatic.

2. Căile biliare extrahepatice: *canalele biliare lobare* (drept și stâng), *canalul hepatic*, *canalul cistic* și *canalul coledoc*. Toate aceste canale au peretele cu structură tipică pentru organele construite în straturi: au tunica mucoasă (epiteliu unistratificat prismatic și lama proprie din țesut conjunctiv fibros lax), musculară și adventice.

Celulele principale ale ficatului sunt hepatocitele – constituie 60-70% din totalitatea elementelor celulare ale organului și realizează majoritatea

funcțiilor lui. Sunt celule poliedrice, 20-25% din hepatocite la om conțin două și mai multe nuclee. Pentru hepatocite este caracteristică poliploidia. În citoplasmă sunt bine reprezentate toate organele de tip general, se conțin incluziuni trofice și pigmentare.

Celulele sinusoidelor ficatului. În ficat, în afară de hepatocite se conțin și alte elemente celulare: *celule endoteliale*, *macrofage stelate* (celulele Kupffer), *lipocite perisinusoidale* și *celule pit* (pit cells). Toate aceste patru tipuri de celule se găsesc sau în capilarul sinusoid, sau în jurul său – în *spațiul perisinusoidal Disse*.

Spațiul Disse (spațiul perisinusoid) – spațiul între hepatocite și celulele endoteliale ale sinusoidelor. În spațiu proemină microviliile hepatocitelor. Aici se găsesc fibre reticulare, care mențin structura sinusoidelor.

În ficatul normal elementele celulare neparenchimale constituie 30-40% din populația celulară (din ele 50-60% – celule endoteliale, 20-25% – celule Kupffer, 20-25% – lipocite și circa 5% – celule pit).

Celulele endoteliale taptează sinusoidale și contactează între ele prin intermediul multiplexelor sale prelungiri, despărțind lumenul sinusoidului de spațiul Disse. În citoplasma lor aplatizată sunt numeroase fenestre și orificii mari, iar între celule – fisuri. Prin aceste formațiuni din capilar în spațiul Disse trece plasma sanguină și scaldă microvilozitățile hepatocitelor. Membrana bazală discontinuă (la periferia lobulului) sau lipsa ei (în zona centrală), prezența fenestrelor și fisurilor, capacitatea înaltă pentru endocitoză deosebește endoteliul sinusoidelor de endoteliul altor vase.

Macrofagele stelate (celulele von Kupffer) cu originea din monocitele sângelui se referă la sistemul de fagocite mononucleare. Ele sunt dispuse între celulele endoteliale, nu fac joncțiuni cu ele, iar numeroasele lor pseudopode pătrund în spațiul Disse și în lumenul capilarului. Macrofagele hepatice au nucleu hipocrom, sunt înzestrate cu un aparat lizozomal foarte dezvoltat, conțin numeroși fagozomi și posedă o activitate fagocitară înaltă. Funcția lor de apărare se manifestă prin purificarea sângelui, adus prin sistemul venei porte, de diferite particule, microorganisme, antigene și toxine. Aceste celule participă de asemenea la fagocitoza eritrocitelor îmbătrânite sau lezate. Fierul din eritrocitele distruse se acumulează în citoplasma celulelor Kupffer, apoi este eliberat în sânge pentru utilizarea sa ulterioară la sinteza hemoglobinei. Aceste celule joacă un rol important în stimularea regenerării hepatocitelor.

Lipocitele perisinusoidale (celulele de depozitare de grăsimi, celulele Ito)

se localizează în spațiul Disse predominant la periferia lobulului clasic și prin intermediul prelungirilor lor contactează atât cu capilarele sinusoide, cât și cu hepatocitele. În citoplasmă conțin picături lipidice. Lipocitele joacă un rol important în metabolismul și stocarea vitaminei A, au proprietăți contractile, se pot transforma în celule asemănătoare fibroblastelor.

Celulele pit (pit cells), sau *limfocitele mari granulare*, sunt considerate kileri naturali (NK – celule), care apără organismul de celule canceroase și cele infectate de virusuri și, totodată, exercită funcție endocrină.

Regenerarea. Ficatul posedă o capacitate înaltă de regenerare fiziologică și reparativă. Regenerarea fiziologică se realizează la nivel intracelular. La animale în caz de pierderi a 50-70% de țesut hepatic (hepatectomie parțială), masa inițială a organului se restabilește deja peste două săptămâni atât pe seama hipertrofiei compensatoare a celulelor, cât și datorită creșterii drastice a numărului de celule ce se divid.

În cazul unor leziuni cronice regenerarea ficatului este însoțită de o hiperproducere de țesut conjunctiv, care duce la fibroză și în cele din urmă, prin dezorganizarea arhitectoniei organului – la ciroză hepatică.

Vezica biliară

Vezica biliară este un organ cavitătar extensibil, asemănător cu un sac cu peretele subțire și volum de cca 70 ml, având funcția de stocare și de concentrare a bilei.

Peretele vezicii biliare este constituit din trei tunici: *mucoasă, musculară și seroasă* (parțial *adventice*).

Tunica mucoasă constă din *epiteliu și lama proprie* a tunicii mucoase, care conține numeroase fibre elastice. Epiteliul – unistratificat prismatic, conține celule columnare cu bordură de absorbție și celule bazale (sursă de regenerare). Fețele laterale ale celulelor prezintă joncțiuni de tip zonula occludens. Printre celulele epiteliale ale colului veziculei se găsesc celule ce secretă mucus și hormoni. În zona coletului în lama proprie se conțin glande tubulo-alveolare mucoase.

Tunica musculară este formată din fascicule de celule musculare netede orientate circular, oblic, longitudinal, dar nu formează straturi distincte. Colecistokinina, elaborată de către celulele enteroendocrine ale tunicii mucoase a intestinului subțire, la pătrunderea în el a alimentelor (chimul gastric) bogate în grăsimi, stimulează contracția celulelor musculare netede și eliminarea bilei.

Tunica scroasă acoperă cea mai mare parte a suprafeței vezicii biliare, substituindu-se cu adventice în porțiunea ei care aderă la ficat.

Histogeneza. Dezvoltarea ficatului începe între săptămâna a 3-a și a 4-a de gestație. Cordoanele hepatice, epiteliul căilor biliare intra- și extrahepatice cât și a vezicii biliare se dezvoltă din endoderm (peretele intestinului primar). Toate celelalte elemente structurale se formează din mezenchim.

Pancreasul

Pancreasul este o glandă cu funcție secretorie dublă: are o componentă *exocrină* și una *endocrină*, raportul structural al cărora este de 97:3. Componenta exocrină a pancreasului elaborează și elimină în duoden suc pancreatic bogat în enzime. Sucul pancreatic (1,2-2 l în 24 ore) are pH=7,8-8,4 datorită conținutului înalt de bicarbonați, care neutralizează aciditatea chimului gastric. Enzimele pancreasului joacă un rol decisiv în digestia proteinelor, lipidelor, glucidelor, acizilor nucleici. Componenta endocrină secretă în sânge un șir de hormoni.

Structura. Pancreasul este un organ parenchimos lobular. Stroma este reprezentată de o capsulă fină din țesut conjunctiv lax, septuri și trabeculi ce derivă de la ea. Septurile conjunctive și trabeculii împart organul în lobuli. Parenchimul este alcătuit din totalitatea *acinilor secretori*, *canalelor excretorii* și *insulelor pancreatice* (Langerhans).

Pancreasul exocrin reprezintă o glandă compusă cu secreție seroasă, constituită din *acini* – porțiuni terminale sau secretorii (acinii sunt alveole cu contur neregulat) și un sistem de canale excretorii.

Acinul – unitatea morfo-funcțională a pancreasului exocrin, are forma neregulată și lumen îngust. Acinul în secțiunea histologică apare constituit din 8-12 *acinocite* și celule *centroacinoase*.

Acinocitele (pancreatocitele) – celule piramidale cu polaritate bine exprimată, situate pe membrana bazală, funcția cărora este elaborarea enzimelor digestive. Polul bazal dilatat se colorează bazofil și se numește *omogen*. Polul apical îngustat se colorează oxifil și se numește *zimogen*, fiindcă conține granule secretorii mari (zimogen – precursor inactiv al enzimei). Astfel, în fiecare acin deosebim *zona omogenă* și *zona zimogenă*. Granulele secretorii ale acinocitelor conțin enzime, capabile să digere în intestinul subțire toate componentele alimentelor consumate (în afară de celuloză). Activarea enzimelor secretate de acinocite în condiții normale are loc numai în duoden sub acțiunea unor factori activatori. Această circumstanță, alături de inhibitorii enzimelor și mucusul, elaborați de către

celulele epiteliale ale canalelor de secreție, protejează parenchimul pancreasului de autodigerare.

În condiții de patologie sau stimulare excesivă a funcției exocrine a glandei (ingestia cantităților mari de grăsimi în combinație cu alcool ș.a.) este posibilă activarea enzimelor nemijlocit în pancreas. Aceasta duce la distrugerea parenchimului glandei (pancreatită acută, pancreonecroză).

Celulele centroacinoase sunt celule mici, stelate sau cubice cu citoplasma clară și nucleu hipocrom, sărace în organite. În secțiunea histologică apar situate în centrul acinului (ce a determinat denumirea lor). Sunt celule ale canalului intercalat, care înaintează parțial în lumen deasupra acinocitelor.

Canalele excretorii ale pancreasului exocrin: 1) canalele intralobulare-intercalate și interacinare, 2) canalele interlobulare și 3) canalul comun.

Canalele intercalate încep de la porțiunea secretorie, sunt tapetate de celule plate sau cubice, asemănătoare cu cele centroacinoase. Canalele interacinare sunt tapetate de un epiteliu unistratificat cubic. Canalele intralobulare nu sunt însoțite de țesut conjunctiv ci doar de o rețea de fibre reticulare. Canalele interacinare fuzionează, cresc gradual în diametru, părăsesc acinul și devin canale interlobulare.

Canalele interlobulare sunt tapetate de un epiteliu unistratificat izomorf prismatic, care conține celule caliciforme și endocrinocite (celulele I, care produc colecistokinina/pancreozimina, ce stimulează secreția exocrină a pancreasului și contracția vezicii biliare). Sunt însoțite de stroma conjunctivă cu vase sanguine, vase limfatice și microganglioni nervoși.

Canalul comun al glandei are aceeași structură, ca și cele interlobulare. Pe parcurs în el se varsă canalele interlobulare și diametrul lui treptat crește. Epiteliul columnar al mucoasei secretă mucus. Fiind înconjurat de un strat considerabil de țesut conjunctiv, canalul îndeplinește și funcția de schelet axial al glandei.

Pancreasul endocrin. Această componentă a pancreasului este reprezentată de insulele Langerhans (circa un milion), dispersate în toată glanda în formă de cuiburi ovale și compacte de celule endocrine (insulocite), care au o colorație palidă comparativ cu componenta exocrină. Insulele sunt înconjurate de o rețea fină de fibre reticulare, care le separă de acini și care se continuă discret printre celulele insulare, constituindu-le stroma.

Fiecare insulă pancreatică are un diametru de până la 0,2 mm și conține de la câteva sute până la mii de celule endocrine, printre care se află fibre nervoase și numeroase capilare sanguine cu endoteliu fenestrat.

Celulele insulare (insulocite) sintetizează și secretă hormoni peptidici, acumulați în granulele de secreție. Aceste granule după proprietățile lor fizico-chimice și morfologice în insulocite sunt diferite. În legătură cu aceasta deosebim câteva tipuri celulare în cadrul insulelor: *celule-A* (alfa, acidofile), *celule-B* (beta, bazofile), *celule-D* (delta, dendritice), *celule-D₁* (argirofile) și *celule-PP*. Identificarea precisă a tipurilor celulare poate fi efectuată doar în baza testărilor imunohistochimice.

Celulele A – constituie 15-25% din populație. Sunt situate predominant la periferia insulelor. Granulele lor se colorează cu coloranți acizi în culoare roșie. În aceste granule se conține glucagonul – hormonul, sub influența căruia crește nivelul glucozei în sânge, datorită scindării glicogenului (glicogenolizei) și lipidelor, are acțiune contrară celei a insulinei.

Celulele B – sunt cele mai numeroase (60-75%), au dimensiuni mici, ocupă centrul insulei, se colorează cu coloranți bazici în culoare albastră. Granulele secretorii ale acestor celule conțin un cristaloid format de complexul hormonului insulina cu zincul. Insulina stimulează sinteza glicogenului în ficat și consumul glucozei la nivel celular, coborând astfel nivelul glucozei în sânge. În cazul elaborării insuficiente de insulină apare hiperglicemia și se dezvoltă diabetul zaharat.

Celulele D – mai puține la număr (5-10%), conțin granule cu somatostatina – hormon, care exercită efecte inhibitoare atât asupra secreției de insulină, cât și de glucagon; inhibă funcția acinocitelor, precum și posedă o acțiune inhibitoare asupra activității mitotice a diferitor celule.

Celulele D₁ – se consideră, că ar fi o varietate a tipului precedent de celule. Secretă polipeptidul vasoactiv intestinal (VIP) – hormonul, care dilată vasele și scade tensiunea arterială, de asemenea stimulează elaborarea sucului pancreatic. Numărul acestor celule este mic.

Celulele PP – constituie 2-5% din numărul total de insulocite. Se situează la periferia insulelor, uneori se pot întâlni și în componența pancreasului exocrin. Conțin granule, în care se află polipeptidul pancreatic – hormonul, care stimulează secreția sucului pancreatic și sucului gastric.

La copii în componența insulelor pancreatice se întâlnesc și celulele G, producătoare de gastrină.

În afară de celule exocrine (acinoase) și endocrine (insulare), în jurul

insulelor se întâlnesc celule intermediare sau acino-insulare, care conțin atât granule zimogene, cât și endocrine. Proveniența acestor celule și particularitățile lor funcționale sunt discutabile.

Regenerarea. Regenerarea fiziologică a pancreasului se realizează, în general, la nivel intracelular și în proporții mici pe contul diviziunii celulelor centroacinoase și diferențierii lor ulterioare în acinocite. Regenerarea posttraumatică a componentei exocrine se realizează pe contul celulelor puțin diferențiate ale canalelor intercalate. Regenerarea celulelor insulare endocrine n-a fost demonstrată.

După leziune masa glandei nu se restabilește.

Histogeneza. Dezvoltarea pancreasului începe la sfârșitul săptămânii a 3-a de gestație. Acinocitele, epitelocitele canalelor de excreție și insulocitele se dezvoltă din endoderm (peretele intestinului primar), celelalte componente structurale – din mezenchim.

19. SISTEMUL RESPIRATOR

Sistemul respirator prezintă totalitatea de organe, funcția principală a căroră este asigurarea organismului cu oxigen și eliberarea lui de dioxid de carbon. Sistemul respirator include *plămâni și căile aero-conductoare* – un sistem de tuburi (conducte), prin care se efectuează schimbul de aer între plămâni și mediul înconjurător.

Mecanismul de ventilare a plămânilor este asigurat de mișcările cutiei toracice, contracțiile mușchilor intercostali și a diafragmei, cât și de componentele fibrilare elastic și colagen ale plămânilor.

În aspect funcțional în componența sistemului respirator deosebim două compartimente:

1. Porțiunea aero-conductoare – cavitatea nazală, nazofaringele, laringele, traheea, bronhiile, bronhiolele și bronhiolele terminale.

2. Porțiunea respiratorie – bronhiolele respiratorii, ducturile alveolare, sacii alveolari și alveolele.

Funcția principală a sistemului – schimbul de O_2 și CO_2 între aerul inspirat și sânge se realizează în alveole. Alveolele pulmonare prezintă structuri veziculoase, care formează cea mai mare parte a plămânilor. Compartimentul aero-conductor îndeplinește două funcții de bază: a) conduce aerul spre și din plămâni, b) condiționează aerul inspirat. Pentru a asigura un flux neîntrerupt de aer, căile aeroconductive au în peretele lor cartilaje, fibre de colagen și elastice, țesut muscular neted, care le asigură rigiditate, dar și un anumit grad de elasticitate și extensibilitate.

De rând cu funcția de respirație, organele sistemului respirator realizează un șir de funcții nerespiratorii:

- participă la termoreglare (prin termoliză);
- condiționează aerul inspirat (încălzire, umectare, ionizare, purificare);
- participă la menținerea coagulității sângelui (sinteză de tromboplastină și heparină);
- participă la reglarea metabolismului hidro-salin și lipidic (sinteza unor hormoni);
- asigură formarea sunetelor;

- asigură funcția olfactivă;
- realizează protecție prin reflexele de laringo- și bronhospasm, tuse, strănut;
- participă la protecția nespecifică (macrofage, lizozim) și specifică (noduli limfoizi, imunoglobuline);
- asigură conversia angiotenzinei I în angiotenzină II (endoteliul capilarelor plămânilor);
- excreție (alcool, ester, fitoncide, acetonă ș.a.).

Un șir întreg din aceste funcții sunt realizate la nivelul epitelului, care tapetează căile respiratorii.

Epiteliul respirator. Cea mai mare parte a căilor aero-conductoare este tapetată cu epiteliu simplu prismatic anizomorf (pseudostratificat) ciliat cu un număr mare de celule caliciforme, cunoscut ca epiteliu respirator. Epiteliul respirator tipic este constituit din următoarele varietăți celulare:

1. *Celulele ciliate* columnare, sunt cele mai numeroase. Fiecare celulă are la polul apical cca 300 cili, cu câte un corpuscul bazal la baza fiecăruia, și numeroase mitocondrii, care asigură cu ATP motilitatea cililor.

Sindromul cililor imobili este o afecțiune legată de dereglarea sintezei de dineină, proteina care asigură mișcarea cililor. Se manifestă prin infecții cronice ale căilor respiratorii (traheite, bronșite) la ambele sexe și infertilitatea la bărbați (imotilitatea spermatozoizilor).

2. Alt tip de celule, la fel numeroase, sunt *mucocitele caliciforme*, care conțin în polul lor apical vezicule de secreție cu glicoproteine. Celulele au baza îngustă și vârful dilatat, nucleul deplasat spre bază, în citoplasmă rețicul endoplasmatic neted, aparat Golgi, mitocondrii.

3. *Celule columnare cu margine în perie* – cu numeroase microvilozități la polul apical și terminații nervoase senzitive pe plasmalema polului bazal. Sunt considerate receptori senzitivi, dar, probabil, participă și la resorbția parțială a lichidului de pe suprafața epitelului.

4. *Celule bazale* – celule mici, rotunjite, situate pe membrana bazală, și care nu ating lumenul. Sunt considerate celule-stem ale acestui epiteliu, posedă activitate mitotică, servesc ca sursă de regenerare pentru toate celelalte tipuri de celule ale epitelului.

5. *Celulele endocrine* – sunt celulele mici granulate, asemănătoare cu celulele bazale, dar conțin în citoplasmă granule de secreție de

100-300 nm cu miez dens. Constituie o populație de celule ce aparțin sistemului endocrin difuz, secretă hormoni tisulari cu acțiune paracrină.

Toate celulele epitelului aderă prin hemidesmozomi la membrana bazală, pot fi clar identificate doar la microscopul electronic.

În cavitatea nazală și laringe întâlnim zone cu epiteliu pavimentos stratificat, acolo unde mucoasa este supusă unei acțiuni abrazive mai pronunțate a fluxului de aer (orofaringe, epiglota, coardele vocale). La acțiunea unor factori mecanici, fizici, chimici poate avea loc transformarea epitelului ciliat în epiteliu stratificat (metaplazie). La fumători în epiteliu se reduce numărul de celule ciliate, crește numărul de celule caliciforme. Numărul redus de celule ciliate conduce la răspândirea infecțiilor în căile respiratorii inferioare.

Cavitatea nazală

La intrare deosebim *vestibulul* cavității nazale, care continuă cu *fosetele nazale*. Vestibulul este porțiunea anterioară dilatată, având la intrare nările. În interior, pe perimetrul orificiilor nărilor se conțin numeroase glande sebacee și sudoripare, foliculi piloși cu păr scurt, care filtrează aerul inspirat de particule relativ mari. În vestibul epitelium este stratificat, keratinizat, care la trecerea în fosete nazale se transformă în epitelium respirator tipic. Fosetele nazale prezintă două camere cavernoase separate de septul nazal, în fiecare, de la peretele lateral, pleacă câte trei proiecții osoase – *cornetele nazale*. Cornetul mediu și inferior sunt acoperite cu epitelium respirator, cornetul superior – cu epitelium olfactiv. Cornetele și pasajele dintre ele (meaturi nazale) formează o suprafață extinsă de mucoasă, creează turbulențe ale aerului, astfel contribuie la condiționarea lui. În lama proprie a mucoasei cornetelor se află un plex venos bine dezvoltat, cunoscut ca *corpusculi erectili*. Fiecare 20-30 minute, datorită congestiei venelor, corpusculul unei jumătăți a cavității se îngroașă, astfel scade fluxul de aer. Respirația este asigurată de cealaltă jumătate a cavității nazale. Apoi procesele se schimbă cu locul, astfel mucoasa este protejată de desicare (uscare).

Reacțiile alergice și inflamația conduc la tumefierea mucoasei cu îngroșarea corpusculilor erectili din ambele părți și dereglarea severă a respirației prin nas.

Pe lângă corpusculii erectili, cavitatea nazală are o rețea vasculară cu organizare complexă. Vase largi formează o rețea lângă periost și care tri-

mit arcade spre suprafață. Fluxul sângelui în arcade este contrar aerului inspirat, ceea ce contribuie la încălzirea lui eficientă.

Organul olfactiv. Prezintă câte o arie specializată a mucoasei cornetului și meatului superioare de ambele părți – epiteliul olfactiv. La om suprafața lui totală constituie cca 10 cm² și conține trei tipuri de celule:

1. *Celule de suport*, au apexul cilindric și baza îngustă. Polul apical conține microvilozități scufundate în lichidul de pe suprafața epiteliului. Formează complexe joncționale cu celulele senzitive, conțin un pigment galben, care și redă culoare mucoasei acestei zone.

2. *Celulele bazale* – sunt mici, sferice, sau în formă de con, situate într-un singur rând pe membrana bazală. Servesc ca sursă de regenerare.

3. *Celulele olfactive* – sunt neuroni modificați situați între celulele de suport și cele bazale. Nucleele lor se proiectează mai jos de cele ale celulelor de suport. Polul apical (dendrita) formează o dilatare – *bulbul olfactiv* de la care pornesc 6-8 cili foarte lungi, dar imobili – *cilii olfactivi*, care răspund la acțiunea substanțelor odorifere din aerul inspirat și generează potențial de recepție. Acești cili sporesc considerabil suprafața de contact. Axonii acestor neuroni formează bandetele mici și se îndreaptă prin lama ciuruită a osului frontal spre sistemul nervos central, unde formează sinapse cu neuronii bulbilor olfactivi ai creierului.

În lama proprie a mucoasei zonei olfactive se află *glandele Bowman*, secretul seros al cărora se elimină la suprafață, spală permanent cilii olfactivi, facilitând accesul a noi și noi substanțe odorifere.

Condiționarea aerului este o funcție majoră a căilor aero-conductorii. Înainte de a ajunge în plămâni aerul este purificat, umezit și încălzit/răcit (adus la temperatura corpului). Pentru a asigura această funcție, căile sunt tapetate cu epiteliu respirator, conțin numeroase glande mucoase și seroase și o bogată rețea vasculară superficială în lama proprie a mucoasei. În vestibulul cavității nazale perișorii rețin particulele mai mari din aerul inspirat, apoi particulele mai mici, microbii, virusurile și alte impurități sunt alipite de mucusul care acoperă epiteliul. Mucusul împreună cu secretul seros al glandelor este deplasat de către cili și adus în faringe, de unde apoi este înghițit. Rețeaua de vase contribuie la încălzirea aerului umezit de secretul de pe suprafață, astfel sunt protejate de răcire și desicație țesuturile fine ale plămânilor.

Sinusurile paranasale sunt cavități în oasele frontal, maxilar, etmoid și sfenoid. Sunt tapetate cu epiteliu respirator cu celule caliciforme. Lama

proprie a mucoasei aderă la periost, conține un număr redus de glande mici. Sinusurile paranazale comunică cu cavitatea nazală prin orificii mici. Mucusul din aceste cavități este drenat în cavitatea nazală datorită activității celulelor ciliate.

Sinusitele sunt procese inflamatorii care apar, de regulă, în urma dereglării drenajului cavităților. Pot fi legate și de sindromul cililor immobili (în asociere cu bronșitele cronice).

Nazofaringele este porțiunea superioară a faringelui, care continuă în orofaringe. Este tapetat cu epiteliu respirator. În lama proprie a mucoasei se conțin noduli limfoizi și câmpuri de limfocite diseminate – amigdala faringiană.

Laringele prezintă un tub iregular, care interconectează faringele cu traheea. Lama proprie a mucoasei aderă la pericondrul cartilajelor laringelui. Cartilajul tiroid, cricoid și baza aritenoidului sunt din țesut hialin. Epiglota, cuneiformele, corniculatele și vârful aritenoidului sunt din țesut cartilaginos elastic. Pe lângă funcția de suport, epiglota formează o valvă, care împiedică nimerirea hranei în laringe. Participă de asemenea și la formarea sunetelor. Epiglota are suprafața linguală și apexul acoperite cu epiteliu stratificat scuamos. Suprafața laringeală este acoperită cu epiteliu ciliat anizomorf columnar. Sub epiteliu, în lama proprie a mucoasei, se află glande mici seromucoase. Sub epiglotă mucoasa formează în lumenul laringelui două pliuri – faldurile vestibulare, sau *plicile vocale false* acoperite cu epiteliu respirator și cu numeroase glande mici seroase în lama proprie. Mai jos este situată o pereche de *plicile vocale adevărate*. Bandetele de fibre elastice paralele constituie *ligamentele vocale* acoperite cu epiteliu stratificat scuamos nekeratinizat. Paralel cu ligamentul, în cadrul fiecărei pliuri se află fascicule de fibre musculare striate ale *muşchiului vocal*, care reglează tensiunea corzilor vocale și a ligamentului. În expirație, la trecerea aerului prin fisura vocală vibrațiile corzilor provoacă sunete.

Traheea. Prerzintă un tub cu peretele format din patru tunici: *mucoasa, submucoasa, tunica fibro-cartilaginoasă și adventicea.*

1. Mucoasa este tapetată cu epiteliu respirator tipic pe o membrană bazală bine dezvoltată și urmată de lama proprie a mucoasei din țesut conjunctiv fibros lax bogat în fibre elastice orientate longitudinal, cu fascicule mici de celule musculare netede, deține noduli limfoizi. Lama musculară a mucoasei lipsește.

2. Submucoasa este formată din țesut conjunctiv fibros lax, cu rețea de vase sanguine, nervi și *glandele traheei* cu secreție seromucoasă. Ducturile glandelor formează dilatări și se deschid pe suprafața mucoasei. Glandele sunt mai numeroase pe pereții laterali și cel posterior al traheii.

3. Tunica fibro-cartilaginoasă este formată din semiinele de cartilaj hialin, acoperite cu pericondru. Semiinelele sunt legate între ele cu țesut conjunctiv fibros dens. Capetele semiinelelor sunt orientate posterior. Ligamentul fibroelastic și bandelele de mușchi neted – *mușchiul traheei* leagă capetele cartilajelor și formează peretele posterior moale, ceea ce facilitează trecerea bolului alimentar prin esofag (situat în spatele traheei). Ligamentul limitează extinderea lumenului, iar mușchiul reglează lumenul (în faza tusei îl îngustează și asigură creșterea vitezei fluxului de aer la expirație, contribuind la evacuarea particulelor iritante).

4. Adventicea este formată din țesut conjunctiv fibros lax, deține vase sanguine, limfatice și nervi, fixează traheea de organele adiacente din mediastin.

Bronhiile (arborele bronhial). Plămâni.

Traheea se divide în două *bronhii principale*, care pătrund în plămâni prin hilul lor împreună cu arterele pulmonare, arterele bronhiale și nervi. Părăsesc hilul venele pulmonare și vasele limfatice. Toate aceste elemente formează așa-numita rădăcină a plămânului. La pătrunderea în plămân bronhia stângă se divide în două, cea dreaptă – în trei *bronhii lobare*. *Bronhiile mari* (diametrul 15-5 mm) se divid succesiv în *bronhii medii* (5-2 mm), apoi în *bronhii mici* (2-1 mm) și până la *bronhiole* (< 1 mm). La nivelul celei de-a 17-a diviziuni apar *bronhiiolele terminale*, cu care se termină compartimentul căilor acro-conductoare și începe cel respirator propriu-zis. Fiecare bronhiolă dă naștere până la 5-7 bronhiole terminale în cadrul *lobulului pulmonar*. Lobulul are formă de piramidă cu baza spre exterior și este separat de alți lobuli prin septuri fine de țesut conjunctiv, mai bine observate la fetuși. La adulți septurile interlobulare sunt incomplete și se observă cu greu.

Bronhiile mari și medii au perete asemănător cu cel al traheii, doar că tunica fibro-cartilaginoasă este formată din inele complete cu margini neregulate (la bronhiile mari), sau plăci mici de cartilaj elastic (la cele medii). Bronhiile mici sunt lipsite de cartilaj, nu au glande în submucoasă, au lama musculară a mucoasei bine dezvoltată, formată din fascicule de miocite orientate spiralat. La fel, în epiteliul mucoasei bronhiilor mici dis-

par celulele caliciforme. La nivelul bronhiolilor epitelul mucoasei devine izomorf prismatic ciliat, apoi cubic ciliat. În bronhiile mici și bronhiole contractia fasciculelor de miocite provoacă formarea de pliuri longitudinale ale mucoasei, astfel, la microscop, în secțiunile transversale lumenul lor apare festonat. Epiteliul bronhiolilor terminale conține un tip nou de celule – *celulele secretoare* Clara. Aceste celule sunt voluminoase, lipsite de cili, conțin în citoplasma polului apical granule de secreție cu proteine, care protejează pasajele bronhiolare de poluanți oxidativi, toxine, de inflamație. Celulele Clara, probabil, participă și la metabolismul surfactantului. În bronhiole există de asemenea zone specializate ale mucoasei, numite corpusculi neuro-epiteliali, formați din grupuri de câteva zeci de celule, ce conțin granule de secreție și au pe plasmalema lor terminații nervoase. Rolul acestor corpusculi nu este pe deplin cunoscut, probabil sunt chemoreceptori care reacționează la compoziția gazelor din aer. La fel sunt privite și ca sursă de regenerare a epitelului bronhiolilor. Mușchii lamei musculare a mucoasei în bronhiile mici și bronhiole se află sub controlul sistemului nervos vegetativ simpatic și parasimpatic. Stimularea nervului parasimpatic îngustează lumenul, iar stimularea celui simpatic are efect opus – lărgeste lumenul.

Dilatarea lumenului sub acțiunea sistemului simpatic stă la baza utilizării epinefrinei și a altor medicamente adrenomimetice pentru relaxarea mușchilor bronhiilor în astmul bronșic.

Bronhiiolele respiratorii. Fiecare bronhiolă terminală dă naștere la 2-3 bronhiole respiratorii. Peretele bronhiolei respiratorii este similar cu al bronhiolei terminale, cu excepția că este întrerupt de alveole (inițial puține, apoi, treptat, mai numeroase), unde deja începe schimbul de gaze. Epiteliul bronhiolilor respiratorii este izomorf ciliat cuboid cu celule Clara. La intrarea în alveolă epitelul devine pavimentos – din celule alveolare de tip I. Bronhiiolele respiratorii suportă 2-3 diviziuni. Pe măsura distanțării numărul de alveole crește, iar distanța dintre ele se reduce. În porțiunile terminale ale bronhiolilor respiratorii majoritatea celulelor epiteliale sunt lipsite de cili, dar sub epiteliu mai persistă fascicule de miocite și fibre elastice.

Ducturile alveolare. Bronhiiolele respiratorii distale se divid în ducturi alveolare, care prezintă dantele de alveole tapetate cu epiteliu atenuat aciliat. Orificiile alveolelor sunt împrejmuite de o rețea fină de miocite, care joacă rol de sfinctere. La capătul ducturilor alveolare miocitele netede

dispar, ducturile având ca suport doar o rețea de fibre elastice și reticulare. Fiecare duct alveolar se divide în doi saci alveolari formați din câteva alveole cu un vestibul comun. Rețeaua de fibre elastice și reticulare menține deschis atriul (vestibulul) sacilor alveolari și cavitatea alveolelor.

Totalitatea structurilor cu origine dintr-o bronhiolă terminală constituie unitatea structural-funcțională a plămânului – *acinul pulmonar*.

Alveolele. Prezintă evaginări în formă de săculeț (vezicule de cca 200 μm cu orificiu) ale bronhiolelor respiratorii, ducturilor și sacilor alveolari. Alveolele redau structura spongioasă a plămânului. Structural au aspect de mici buzunare deschise la o parte, asemănătoare fagurilor de albine în secțiunile histologice. La nivelul alveolelor are loc schimbul de gaze între aerul alveolar și sânge. Structura peretelui alveolei este adaptată la schimbul de gaze prin difuziune. În preparatele histologice nu deosebim alveole separate, se observă peretele, care desparte alveolele învecinate – *septul interalveolar*. Septul este format de pereții celor două alveole, constituiți din celule aplatizate pe membrana bazală, între care sunt intercalate capilarele sanguine de tip somatic, fibre elastice și reticulare, celulele și matricea țesutului conjunctiv. Capilarele și țesutul conjunctiv constituie *interstițiul plămânului*. Interstițiul pulmonar deține cea mai bogată rețea de capilare din corpul uman.

În ambii plămâni cele 300-400 milioane de alveole formează o suprafață totală de cca 140 m^2 . Celulele endoteliale ale capilarelor sanguine de tip somatic sunt extrem de atenuate și în preparatele histologice ușor pot fi confundate cu alveolocitele. Citoplasma endoteliocitelor formează un strat extrem de fin pe membrana bazală, nucleul și organitele sunt localizate în afara zonelor de fuzionare a membranelor bazale. Citoplasma lor conține numeroase vezicule de pinocitoză.

Celulele peretelui alveolar. Peretele alveolelor este format dintr-un singur strat de celule epiteliale pe membrană bazală, include două varietăți de celule – *alveolocite de tip I* și *alveolocite de tip II*. De rând cu alveolocitele, în cadrul peretelui, sau liber în lumenul alveolelor sunt prezente *macrofagele alveolare* – celule ale sistemului mononuclear-fagocitar al organismului.

Celulele alveolare de tip I acoperă 97% din suprafața alveolei, au citoplasma extrem de atenuată, grosimea ei constituie pe alocuri nu mai mult de 25 nm – cu greu poate fi detectată la microscopul electronic. Organitele – reticulul endoplasmatic, aparatul Golgi, mitocondriile sunt concen-

trate în jurul nucleului. Citoplasma în porțiunea ei subțire conține numeroase vezicule de pinocitoză. Celulele se leagă cu membrana bazală prin hemidesmozomi, iar cu celulele învecinate prin desmozomi și zonule de ocludență, care împiedică ieșirea (transudarea) lichidului din capilare în lumenul alveolei. Schimbul de gaze se efectuează doar prin citoplasma acestor celule.

Celulele alveolare de tip II constituie cea 15% din populația celulară a alveolelor. Sunt interpușe între celulele de tip I și legate cu ele prin desmozomi și zonule de ocludență. Au dimensiuni mai mari decât cele de tip I, suprafața liberă proiemină în lumenul alveolei și deține microvilozități scurte. Se divid mitotic și dau naștere ambelor tipuri de alveolocite. La microscopul optic citoplasma lor apare granulată sau spumată. În microscopul electronic granulele prezintă corpusculi lamelari limitați de membrană. Corpusculii sunt formați din lamele paralele sau concentrice, conțin fosfolipide, glicozaminoglicani, proteine, care sunt eliminate permanent prin polul apical. Conținutul acestor granule formează pe suprafața internă a alveolelor un strat de material tensoactiv – *surfactantul* pulmonar. Stratul de surfactant formează pe suprafața plasmalemei celulelor două zone: 1) hipofaza apoasă cu proteoglicani și 2) faza solidă – o peliculă monomoleculară de fosfolipide la suprafața hipofazei. Componentele principale ale surfactantului sunt dipalmitoilfosfatidilholina și fosfatidilglicerolul. Conține și câteva tipuri de proteine. Surfactantul reduce tensiunea la suprafața epiteliului alveolei, ceea ce diminuează forța necesară pentru umflarea alveolei la inspirație. La fel, surfactantul împiedică colabarea alveolei la expirație, are de asemenea și proprietăți bactericide. La făt surfactantul apare doar către luna a 6-a de gestație, odată cu apariția corpusculilor lamelari în alveolocitele de tip II. Surfactantul este supus unui metabolism intens, se reînnoiește permanent. Componentele surfactantului sunt fagocitate de macrofage, de celulele Clara din bronhioloalveolar sunt eliminate în faringe și înghițite.

Macrofagele plămânului. Macrofagele alveolare, numite și celule cu praf, pot fi întâlnite în septurile interalveolare, cât și pe suprafața internă a alveolei. Conțin numeroase particule de praf, carbon și se găsesc în vecinătatea vaselor sanguine, sau în pleură. Particulele fagocitate probabil sunt și cele transmise în interstițiu prin activitatea pinocitotică a alveolocitelor de tip I. Din cavitatea alveolei macrofagele împreună cu lichidul bronheoloalveolar sunt eliminate în faringe și înghițite.

În caz de insuficiență cardiacă în urma congestiei vaselor din plămâni, eritrocitele pătrund în alveole, sunt fagocitate, hemoglobina este scindată cu formare de hemosiderină. Aceste celule pot fi depistate în spută – se numesc "celulele viciilor cardiace".

Septurile interalveolare conțin pori (porii Konh) cu diametrul 10-15 μm , care constituie pasaje între alveolele vecine. Datorită acestor pori se echilibrează presiunea în alveole, porii permit circulația colaterală a aerului când vre-o bronhiolă este obturată.

Aerul din alveole este separat de sângele din capilare de structurile, care formează *bariera aero-hematică* constituită din:

1. Stratul de surfactant.
2. Citoplasma celulelor alveolare de tip I.
3. Membranele bazale fuzionate a epiteliului alveolar și a capilarului sanguin.
4. Citoplasma endoteliocitului capilarului.

Grosimea sumară medie a acestor straturi constituie 0,5 μm . În zona fuziunii membranelor bazale, ceea ce exclude spațiul interstițial, grosimea barierei se reduce până la 0,2-0,1 μm . În septurile interalveolare rețeaua de capilare anastomozante este susținută de o rețea de fibre elastice și reticulare, care permit extinderea și contractia septurilor, constituind unicul suport pentru alveole. În interstițiu de asemenea sunt prezente fibroblaste, macrofage, leucocite. Oxigenul și dioxidul de carbon prin difuzie străbat bariera aero-hematică.

Circulația sângelui în plămâni se realizează din două surse – sistemică și funcțională. *Arterele și venele pulmonare* constituie circuitul funcțional, care asigură schimbul de gaze. Arterele au perete subțire (presiunea sângelui constituie 25 mm Hg în sistolă și 5 mm Hg în diastolă). În plămân arterele se ramifică odată cu bronhiile, ramurile arteriale sunt înconjurate de adventicia bronhiilor și bronhiolilor. La nivel de ducturi alveolare arterele formează rețeaua de capilare în septurile interalveolare. Venele care se formează din capilare în cadrul lobulului se situează de sine stătător în parenchim. După ce venele părăsesc lobulul, ele se alătură arborelui bronhial și îl urmează până la hilul plămânului. Vasele nutriente (sistemice) – *arterele bronhiale* urmează arborele bronșic și distribuie sânge arterial până la nivelul bronhiolilor respiratorii, unde anastomozează cu ramurile arterei pulmonare, urmând în continuare un circuit comun.

Vasele limfatice sunt situate în țesutul conjunctiv care însoțește bronhiile și vasele sanguine, se întâlnesc, de asemenea, și în septurile interlobulare. Nu sunt vase limfatice mai distal de bronhiiolele terminale. Limfa colectată în plămân se varsă în nodurile limfatice din hilul lui. Pe lângă aceste vase limfatice, care formează rețeaua limfatică profundă, există și rețeaua superficială de vase limfatice – în foița viscerală a pleurei.

Pleura este membrana seroasă care acoperă fiecare plămân. Este constituită din 2 foițe – viscerală și parietală, care la nivelul hilului trec una în alta. Prezintă mezoteliul cu membrana lui bazală, așternut pe un strat fin de țesut conjunctiv cu fibre de colagen și elastice. Fibrele elastice ale pleurei viscerale continuă în parenchimul plămânului. Cavitatarea dintre aceste două foițe – *cavitatea pleurală* – conține o cantitate mică de lichid seros secretat de mezoteliu, și care are rol lubrifiant, facilitează glisarea foițelor în mișcările de respirație.

Embriogeneza. Organele sistemului respirator se dezvoltă din trei surse embrionare: epiteliiile respirator și alveolar se dezvoltă din entoderm, țesuturile conjunctive, vasele sanguine, țesutul muscular neted – din mezenchim, mezoteliul pleurei – din splanhnotom.

În săptămânile a 3-4-a de dezvoltare intrauterină apare o evaginare a peretelui ventral al intestinului primar anterior. Din partea superioară a evaginării se va dezvolta epiteliiul traheii și laringelui, din cea inferioară, care se ramifică în două, se va forma epiteliiul bronhiilor și alveolelor ficării plămân. În dezvoltarea plămânilor deosebim 3 perioade: 1) glandulară, 2) canaliculară și 3) alveolară. În săptămâna a 8-a apar primele primordii ale bronhiilor cu aspect de tuburi, care spre săptămânile 10-12 sunt tapetate cu epiteliiu prismatic. Viitorii plămâni au aspect de glande – de unde și numirea de perioadă glandulară. Mezenchimul situat între tuburi va da naștere la toate celelalte țesuturi ale peretelui bronhiilor. La sfârșitul lunii a 4-a se diferențiază bronhiiolele tapetate cu epiteliiu cuboid – perioada canaliculară de dezvoltare. Începând cu luna a 6-a și până la naștere are loc dezvoltarea alveolelor tapetate inițial cu epiteliiu prismatic, apoi cuboid și, în final, aplatisat. Formarea de noi alveole continuă și după naștere. Din foițele splanhnotomului se dezvoltă mezoteliul pleurei, baza ei conjunctivă se formează din mezenchim.

20. TEGUMENTUL

Tegumentul reprezintă învelișul epitelio-conjunctiv care acoperă întreg corpul, include pielea și derivatele (anexe) ei.

Pielea

Pielea este cel mai mare organ al corpului uman, constituind cca 16% din greutatea corpului, prezintă o suprafață de 1,2 – 2,3 m². Este constituită din *epiderm* – stratul epitelial de origine ectodermală și *derm* – de origine mezodermală (dermatomul somitelor).

Deosebim piele *groasă* (palme, tălpi) și piele *subțire* (restul corpului).

Joncțiunea dermo-epidermală este neregulată datorită papilelor dermale, proiecțiile cărora pe suprafața epidermului arată ca riduri.

Derivatele pielii sunt: *părul*, *unghiile*, *glandele sebacee*, *sudoripare*, *lacrimale*, *ceruminoase*, *mamare*, *mușchii erectori* ai părului (mușchii netezi ai pielii), *mușchii mimici*.

Sub derm este situat *hipodermul*, sau țesutul subcutanat – țesut conjunctiv lax, bogat în celule adipoase. Hipodermul, care nu este considerat parte a pielii, leagă pielea cu țesuturile subiacente și corespunde fasciei superficiale a corpului.

Stratul extern al pielii – epidermul – este practic impermeabil, ceea ce face imposibilă evaporarea apei din corp, dar și pătrunderea ei. Însă epidermul poate fi penetrat de substanțele liposolubile, unele substanțe toxice, medicamente. Funcția pielii ca organ senzitiv asigură legătura continuă cu mediul ambiant și protejează organismul de afecțiuni. Celulele epidermului conțin un pigment sintetizat de melanocite – melanina – care protejează organismul de razele ultraviolete.

Glandele pielii, vasele sanguine și țesutul adipos participă la termoreglare, metabolism, excreția diferitor substanțe. Sub acțiunea razelor solare în piele se sintetizează vitamina D. Elasticitatea pielii asigură extinderea ei în caz de edem, sarcină, obezitate.

Unele părți ale corpului sunt acoperite cu piele, care formează un tablou deosebit de riduri și șanțuri. Aceste riduri apar foarte devreme în perioada intrauterină de dezvoltare (la săptămâna a 13-a) pe degete, apoi palme

și tălpi. Acest relief specific este cunoscut ca dermatoglife, sunt strict individuale, apar ca anse, arcuri, vârtejuri, sau combinații din ele. Ampretele acestor figuri sunt utilizate pentru identificarea persoanei.

Epidermul

Este reprezentat de epiteliu stratificat scuamos keratinizat. Celulele majoritare, care formează epidermul, sunt *keratinocitele* – celule care sintetizează și acumulează keratine – o categorie de scleroproteine. Acest epiteliu conține încă câteva tipuri de celule: *melanocite*, *macrofage* epidermale (celule Langerhans), *celule Merkel*, *limfocite*. Pielea subțire acoperă majoritatea suprafeței corpului și are un epiderm de 75–150 μm. Pielea groasă (palme, tălpi) are epidermul de 400–600 μm. Grosimea totală a pielii (epiderm + derm) variază mult pe diferite părți a corpului (pe șolduri cca 4 mm, pe scalp cca 1,5 mm).

Epidermul este format din 5 straturi de keratinocite: *bazal*, *spinos*, *granulos*, *lucid* și *cornos*.

Stratul bazal este alcătuit dintr-un singur rând de celule prismatice sau cuboide pe membrană bazală la joncțiunea epiderm – derm. Celulele sunt legate prin desmozomi cu suprafețele laterale și apicală cu celulele învecinate, și prin hemidesmozomi cu membrana bazală. Stratul bazal deține celule stem și împreună cu celulele celui de al doilea strat asigură regenerarea epidermului. La om epidermul se reînnoiește la fiecare 15–30 de zile (în dependență de vârstă, sex, regiune a corpului și alte condiții). Regenerarea este deosebit de intensă noaptea. Toate celulele stratului bazal conțin filamente intermediare de keratină cu diametrul 10 nm. Pe măsura translocării în straturile superficiale, celulele progresiv acumulează filamente care se assemblează în fibrile, și în straturile superficiale constituie jumătate din toate proteinele acestor celule. Celulele stratului bazal au citoplasma bazofilă, nucleu lucid cu nucleoli, sunt bogate în reticul endoplasmatic rugos, se divid mitotic intens.

Stratul spinos – este alcătuit din câteva rânduri de keratinocite cuboide cu prelungiri citoplasmice, cu nucleu central și fascicule de filamente de keratină în apofizele citoplasmice. Bandelele converg în expansiuni, se termină în desmozomi și în microscopul fonic oferă aspect de celule cu spini. Bandelele de filamente de keratină, vizibile la microscop, au fost numite tonofilamente. Filamentele inserate în desmozomi joacă rol important atât pentru coeziunea celulelor, cât și în rezistența epitelului la abraziune. Ariile de epiderm supuse permanent fricției și presiunii (tălpi, palme)

au un strat spinos foarte gros, abundență de tonofilamente în citoplasma celulelor și numeroși desmozomi. În rândurile profunde ale stratului au loc mitoze. Împreună cu stratul bazal, stratul spinos formează așa-numitul strat malpighian (ambele straturi conțin celule, care se divid).

Stratul granulos – este format din 3-5 rânduri de celule aplatizate, poligonale, citoplasma cărora este plină cu granule intens bazofile – granule de keratohialină. Proteinele acestor granule sunt bogate în histidină fosforilată, dar conțin și proteine bogate în cistină. Numeroase grupări fosfate redau acestor granule o bazofilie pronunțată. Granulele nu au membrană, conțin proteina *filagrina*, care consolidează tonofilamentele în tonofibrile. O altă particularitate a celulelor acestui strat, care poate fi văzută la microscopul electronic, este prezența unor granule lamelare acoperite cu membrană, cu contur oval, diametrul 0,1-0,3 μm , și care conțin discuri lamelare formate din bistraturi lipidice (granule Odland). Granulele fuzionează cu plasmalema celulelor și elimină conținutul lor în spațiul intercelular, unde se depun sub formă de înveliș lipidic. Funcția acestui material este de a consolida stratul de celule, de a ocluziona spațiul intercelular, de a asigura impermeabilitatea epitelului. În evoluție fenomenul apare pentru prima dată la reptile, odată cu trecerea lor la viața terestră. Plasmalema celulelor este îngroșată datorită unui strat electrono-dens de 10–12 nm, format prin sinteza și depunerea de proteine *keratolinina* și *involucrina*.

Stratul lucid – prezent doar în pielea groasă, este translucenț, subțire, format din celule puternic aplatizate și cozinofile. Nucleele și organele celulare dispar, citoplasma constă predominant din filamente de keratină împachetate dens și înglobate într-un material electronodens. Acest complex este numit *eleidină* – o formă de keratină imatură, pe cale de maturare. Plasmalema este îngroșată cu stratul de keratolină și involucrină.

Stratul cornos – este alcătuit din 15-20 rânduri de celule pavimentoase, anucleate, keratinizate, citoplasma cărora este umplută cu filamente birefringente de keratină matură moale. Keratina constă din 6 polipeptide diferite cu masa moleculară de la 40 la 70 kDa. Compoziția tonofilamentelor se modifică pe măsura diferențierii keratinocitelor. Dacă celulele bazale conțin polipeptide cu masă moleculară mică, cele mai diferențiate – sintetizează polipeptide cu masă moleculară mai mare. Tonofilamentele sunt consolidate între ele cu conținutul granulelor de keratohialină. Pe măsura keratinizării, celulele conțin doar material fibrilar și proteine amorfe, au plasmalema îngroșată și se transformă în scuame cornoase, organele ce-

lulare sunt scindate prin autofagie de enzimele lizozomale. Scuamele de detașează permanent de pe suprafața epidermului.

Această descriere a epidermului corespunde pielii groase. În pielea subțire epidermul nu are strat lucid, stratul granulos și cornos sunt slab dezvoltate.

Deci, keratinizarea, sau transformarea cornoasă nu este un proces de degenerare sau îmbătrânire, ci un proces adaptiv față de anumite condiții mecanice, chimice, termice. Acest proces se desfășoară pe măsură ce celulele se maturizează și migrează spre suprafața epiteliului. Este însoțit de importante modificări celulare – agregarea tonofilamentelor și structurarea tonofibrilelor, formarea granulelor de keratină, îngroșarea plasmalemei, dispariția organitelor și nucleelor și, în final, „moartea” celulelor, care, de fapt, este transformarea lor în structuri postcelulare – scuame cornoase. Au loc și modificări chimice, care le însoțesc pe cele morfologice, din care cea mai importantă este formarea legăturilor disulfidice, caracteristice keratinei, pe baza grupărilor sulfidrilice prezente în tonofibrile. Keratina este o scleroproteină bogată în sulf, conține 18 aminoacizi, printre care predomină acidul glutamic, cistina, prolina și arginina.

Există două tipuri de keratină – moale, de tip epidermic și dură – de tip cornos. Keratina moale din epiderm și măduva părului este caracterizată printr-o oarecare suplețe și descuamare, este relativ săracă în sulf și bogată în grăsimi. Keratina dură în unghii și tija firului de păr (la fel în pene, gheare, coarne, cioc – la alte animale și păsări) este bogată în sulf și săracă în grăsimi, este rezistentă la apă și factori chimici, nu se descuamează, unghiile și părul putând crește la infinit.

Modul de formare a celor două keratine este diferit: formarea keratinei moi este secvențială, constituindu-se din granule de keratohialină prin intermediul picăturilor de elcidină; keratinizarea de tip cornos este rezultatul condensării tonofibrilelor cu impregnarea directă a elementelor celulare cu keratină dură, fără trecerea prin faza de keratohialină. Keratina este insolubilă, rezistentă la enzime, acțiuni mecanice și fizice.

În *psoriasis* – o boală a pielii – se observă o creștere esențială a ratei mitotice în straturile bazal și spinos, diminuarea duratei ciclului celular și o reînnoire rapidă a epidermului însoțită cu descuamare masivă din stratul cornos.

Alte celule ale epidermului

Melanocitele. Culoarea pielii depinde de mulți factori, cei mai impor-

tanți fiind conținutul de melanină și carotene, numărul de vase sanguine în derm și culoarea sângelui în ele. Melanocitele sunt celule cu originea din crestele neurale, se situează printre celulele epidermului din straturile bazal și spinos, sintetizează, acumulează și transmit pigmentul keratinocitelor. Pigmentul brun, produs de melanocite, se numește eumelanină. (Pigmentul care se întâlnește în părul roșcat se numește feomelanină și conține ca parte componentă a structurii cistina). Melanocitele au corpul celular rotunjit și numeroase prelungiri citoplasmice iregulare răspândite printre celulele epidermului. Extremitățile prelungirilor se termină în invaginări ale keratinocitelor. Microscopia electronică demonstrează că aceste celule electronice-pale conțin numeroase mitocondrii mici, complexul Golgi bine dezvoltat și cisterne ale reticulului endoplasmatic rugos. Melanocitele nu formează desmozomi cu keratinocitele, dar se leagă de membrana bazală prin hemidesmozomi. Melanina este sintetizată în melanocite sub influența tirozinazei (o enzimă marker pentru aceste celule). Odată formate, granulele de melanină matură migrează în terminațiile citoplasmice ale melanocitului și sunt transmise keratinocitelor din straturile germinative ale epidermului (bazal și spinos). Granulele sunt injectate în citoplasma keratinocitelor – proces cunoscut ca *secreție citocrină*. În keratinocite melanina se localizează deasupra nucleului, protejând astfel aparatul genetic de acțiunea dăunătoare a razelor ultraviolete. Keratinocitele nu sintetizează melanină, ele doar depozitează acest pigment, astfel conținându-l în cantitate mai mare decât melanocitele. În keratinocite granulele de melanină fuzionează cu lizozomii și ea este scindată – fapt în urma căruia melanina dispare din celulele straturilor superficiale. În această interacțiune dintre melanocite și keratinocite, care determină culoarea pielii, un factor important este rata de sinteză a melaninei, transmiterea ei keratinocitelor și stocării ei în aceste celule. Melanocitele pot fi determinate histochimic prin testarea tirozinazei (în keratinocite lipsește), poate fi studiată distribuția lor, raportul cu keratinocitele, raport cunoscut ca unitate melanin-epidermală. La om raportul melanocite-keratinocite din stratul bazal este constant pentru fiecare arie a corpului și variază (mameloane, scrot, regiunea perianală – este foarte înaltă – cca 2000 la mm^2). Sexul și rasa nu influențează asupra numărului de melanoicite la unitatea de suprafață, diferă numărul de granule în keratinocite. Bronzarea pielii sub influența razelor ultraviolete (290-320 nm) este rezultatul unui proces în două etape: inițial, reacția fizico-chimică de întunecare a pielii se datorează eliberării rapide a melaninei

preexistente din melanocite în keratinocite, ca apoi să se accelereze sinteza de melanină în melanocite.

La om excesul de glucocorticosteroizi provoacă hiperpigmentarea pielii (boala Addison). Albinismul este cauzat de incapacitatea ereditară a melanocitelor de a sintetiza melanină (absența tirozinazei). Ca rezultat pielea nu e protejată de radiația solară, aceste persoane deseori fac cancer de piele.

Celulele Langerhans, sau macrofagele epidermale, situate predominant în stratul spinos, constituie 2-8% din toate celulele epidermale, sunt celule stelate cu prelungiri citoplasmatiche. Au origine din măduva hematogenă a oaselor, sunt capabile să recunoască, să capteze, să proceseze antigenele, care pătrund în epiderm, și să prezinte informația limfocitelor T. Activează T-helperii. Sub influența radiației ultraviolete activitatea celulelor Langerhans este inhibată, capacitatea de protecție imună a pielii scade substanțial.

Celulele Merkel – sunt asemănătoare celulelor epidermale, se află în cadrul stratului bazal, dețin în citoplasma sa granule dense, componența cărora deocamdată nu este cunoscută. Terminații nervoase libere formează un disc terminal pe suprafața bazală a celulelor Merkel. Aceste celule servesc ca mecanoreceptori, însă se sugerează, că ar putea aparține și sistemului endocrin difuz (APUD). Se întâlnește predominant în pielea groasă din palme și tălpi.

Pielea exercită și activitate imună. Fiind un organ foarte extins, pielea conține un număr impresionant de limfocite de rând cu celulele prezentatoare de antigen (Langerhans). Multe limfocite sunt situate chiar în epiderm, printre keratinocite.

Dermul pielii

Este țesutul conjunctiv care formează suport pentru epiderm și face legătură cu hipodermul. Grosimea dermului variază de la regiune la regiune și constituie maximum 4 mm. Suprafața dermului este foarte neregulată, formează o mulțime de expansiuni – *papile dermale* interdigitate cu creștele epitelului. Papilele dermale sunt mai numeroase în locurile supuse frecvent presiunii. Între stratul bazal al epidermului și stratul papilar al dermului se află membrana bazală care copie conturul interdigitațiilor.

Dermul este alcătuit din două straturi: stratul *papilar* din țesut conjunctiv fibros lax și stratul *reticular* din țesut conjunctiv dens neordonat.

Stratul papilar este bogat în celule – fibroblaste, fibrocite, macrofage,

melanocite și leucocite. Este numit papilar deoarece constituie majoritatea țesutului papilelor. În acest strat fibrile speciale de colagen se inseră în membrana bazală și se extind în derm. Ele leagă epidermul de derm și poartă numirea de *fibrile de ancoră*.

Stratul reticular este mai gros, format din țesut conjunctiv fibros dens neordonat (colagen tip I), conținutul de fibre este mai mare decât în stratul papilar. Glicozaminoglicanul de bază din substanța amorfă este dermatan-sulfatul. Dermul conține și o rețea de fibre elastice groase. Subțindu-se treptat fibrele elastice pătrund în stratul papilar și se inseră în membrana bazală. Ajungând la membrana bazală, fibrele elastice pierd componența amorfă a elastinei, rămâne doar componența microfibrilară inserată în lamina bazală. Această rețea de fibre determină elasticitatea pielii. Dermul deține o rețea bogată de vase sanguine și limfatic. Vasele formează numeroase anastomoze arteriolo-venulare (șunturi), care joacă un rol important în termoreglare. La fel, dermul deține derivatele pielii – foliculii piloși, glandele sebacee și sudoripare, mușchii netezi ai pielii. În derm se conține și o rețea deasă de fibre nervoase senzitive și efectoare. Extremitățile nervilor aferenți formează terminații libere în straturile epidermului, și nelibere încapsulate în straturile papilar și reticular ale dermului, în jurul foliculilor piloși. Astfel pielea prezintă un câmp receptor enorm și poate fi considerată și ca organ de simț.

Țesutul subcutanat (hipodermul) – este format din țesut conjunctiv lax, care leagă pielea de organele subiacente, conține numeroase celule adipoase. Țesutul adipos servește ca rezervă de substanțe nutritive, ca izolator termic și ca amortizor mecanic.

Anexele pielii

Glandele sudoripare. În piele se întâlnesc două tipuri de glande sudoripare – *merocrine* și *apocrine*. Glandele sudoripare merocrine (eccrine) sunt glande tubulare simple, situate în derm, au canalul excretor cu traiect spiralat, porțiunea secretoare este lungă și încolăcită. Sunt răspândite pe întreg corpul – cca 3 milioane (în palme densitatea ajunge la 500 pe cm²). Segmentul secretor al glandei conține trei tipuri de celule: întunecate, *clare* și *mioepiteliale*. Celulele întunecate tapetează lumenul, conțin granule de secreție. Celulele clare sunt situate dedesubtul celor întunecate, sunt bogate în glicogen, conțin multe mitocondrii, au baza mai largă decât polul apical, dețin un sistem de canalicule intracelulare, care continuă cu spațiile dintre celulele întunecate până la lumenul glandei. Între membrana bazală

și baza celulelor clare sunt situate celulele mioepiteliale. Ductul glandei este tapetat cu epiteliu bistratificat cubic, pornește de la porțiunea secretoare, penetrează dermul prin spațiile interpapilare, străbate epidermul și se deschide la suprafața lui. Celulele interne ale ductului au microvilozități (reabsorbția sodiului din secret). În cadrul epidermului ductul este lipsit de celule. Secretul glandei – sudoarea – conține apă, săruri minerale, produși ai metabolismului. Evaporarea apei de pe suprafața pielii contribuie substanțial la termoliză. Glandele sudoripare apocrine (odorifere) sunt localizate doar în unele regiuni ale corpului: fosele axilare, areola mamelonului, regiunea circumanală, scrot, labiile mari, frunte. Secretul lor conține proteine, care pe suprafața pielii se descompun, producând miros specific. Activitatea acestor glande este influențată de hormonii sexuali, ele nu funcționează până la maturizarea sexuală. Sunt deosebit de active în perioada pubertății, în faza premenstruală și menstruală. Au porțiunea secretoare puternic încolăcită, ductul excretor se deschide în foliculul pilos mai sus de orificiul glandei sebacee.

Glandele ceruminoase – sunt situate în pielea ductului auditiv extern, prezintă glande sudoripare modificate, elimină un secret vâscos – cerumul.

Glandele sebacee – sunt glande alveolare simple ramificate cu mecanism holocrin de secreție, ductele lor se deschid în foliculii piloși în porțiunea lor intradermală. Celulele de la periferia alveolelor sunt aplatizate, inactive, au citoplasma bazofilă, conțin incluziuni lipidice, manifestă activitate mitotică, asigură regenerarea epiteliului secretor. Celulele nou formate se deplasează spre lumen, sintetizează și acumulează secretul și se distrug, eliberând sebumul cu conținut sporit de lipide. Secretul glandelor sebacee fac epidermul și părul mai elastice, impermeabile, împiedică termoliza. Activitatea mitotică excesivă a celulelor glandelor sebacee duce la formarea de acnee.

Părul. Este răspândit pe toată suprafața corpului, în afară de palme și tălpi. Reprezintă *foliculul pilos*, *tija* și *rădăcina părului*. Dezvoltarea părului începe la luna a treia de dezvoltare intrauterină, evoluează în trei etape – lanugo, vellus și părul definitiv. Toți foliculii piloși se formează până la naștere. Foliculul pilos prezintă o invaginare tubulară a epidermului (straturile bazal și spinos) adânc în derm. Foliculul pilos este format din *teaca epitelială internă*, *teaca epitelială externă* și *teaca conjunctivă*. Tija părului este porțiunea de la suprafața pielii, rădăcina – partea implantată în foliculul pilos din derm. În rădăcina părului deosebim *substanța medulară*

formată din celule în curs de keratinizare, *substanța corticală* din scuame cornoase și *cuticula* – stratul superficial de scuame, aranjate în formă de țigle. Tija este doar din substanță corticală.

Rădăcina părului în adâncime formează o îngroșare – *bulbul pilos* – în care se implantă *papila părului* din țesut conjunctiv fibros lax al dermului, bogat în vase sanguine și melanocite. Celulele bulbului pilos prin proliferare formează medula părului, substanța corticală și teaca epitelială internă. Teaca internă prezintă o structură epitelială care acoperă rădăcina părului până la nivelul orificiului glandei sebacee, este alcătuită din stratul extern lucid Henle (un singur strat de celule) și cel intern granular Huxly (câteva rânduri de celule cu granule de trichohialină în citoplasmă (trichohialina – o substanță asemănătoare keratohialinei).

Teaca epitelială externă a foliculului pilos este o continuare a stratului malpighian al epidermului (stratul bazal + stratul spinos) așternut pe membrana bazală. Cea mai externă teacă a foliculului este un înveliș de țesut conjunctiv din derm. Melanocitele din bulbul pilos, prin mecanism citocrin, transmit melanina keratinocitelor părului, dându-i astfel o anumită culoare. Există două forme ale melaninei – eumelanina de culoare brună până la neagră și feomelanina de culoare galbenă sau roșcată.

Există păr lung, păr aspru (țepos) și puf (vellus). Foliculii piloși manifestă activitate ciclică, un ciclu durează cca 2–5 ani și are trei faze: *catagen*, *telogen*, *anagen*. Faza de catagen durează 1–2 săptămâni: activitatea mitotică încetează, se formează colba piloasă, care se desprinde de papilă și împreună cu părul se deplasează spre suprafață, teaca internă a foliculului se dezintegrează. Faza telogen durează 2–4 luni, este o perioadă de repaus, colba piloasă rămâne în folicul. Faza anagen durează 2–5 ani, în care are loc reactivarea foliculului și creșterea unui nou păr cu înmulțirea intensă a celulelor tecii interne. Părul vechi este expulzat din folicul.

Keratinocitele părului treptat acumulează keratină dură bogată în sulf și se transformă în scuame aplatizate strâns consolidate, care nu exfoliază, astfel părul poate crește la nesfârșit (pe cap crește cca 0,4 mm pe zi).

Mușchiul erector al părului – este format din fascicule de miocite netede inserate cu un capăt în teaca fibroasă a foliculului pilos mai sus de bulb și cu celălalt – în stratul papilar al dermului. La contracția lui părul ia o poziție mai perpendiculară pe suprafața pielii, epidermul formează o depresiune (picle de găscă) și concomitent este comprimată glanda sebacee cu eliminarea secretului ei.

Unghiile. Prezintă plăci din keratină dură, situate pe falangele distale la mâini și picioare, au funcție de protecție. Unghia este constituită din *rădăcină* (matrice) – partea proximală înfundată în pliul pielii, *corpul unghiei* și *marginea liberă*. Țesutul subacent, reprezentat de straturile bazal și spinos ale epidermului constituie *patul unghiei*. Celulele rădăcinii și ale patului asigură creșterea unghiei (corespunzător în lungime și grosime, cca 0,5 mm pe săptămână). Țesutul epitelial keratinizat din dedesubtul marginii libere a unghiei constituie *hiponixul*. *Eponixul* – pliul dedeasupra rădăcinii este mărginit de o zonă albicioasă a corpului unghiei – *lumula unghiei*. Unghia ar putea fi asemănată cu un fir de păr aplatizat pe patul unghial. Corpul unghiei, fiind semitransparent, permite de a aprecia culoarea sângelui (gradul de oxigenare) care circulă în țesutul patului unghial.

Embriogeneza tegumentului. Pielea și derivatele ei se dezvoltă din două surse embrionare: epidermul – din ectoderm, dermul – din mezoderm (dermatomul somitelor). În prima lună de dezvoltare intrauterină epidermul este unistratificat, începând cu luna a doua – pluristratificat, inițial din două, apoi din luna a treia – din mai multe straturi.

21. SISTEMUL URINAR DE EXCRETIE

Sistemul urinar de excreție este format din rinichi, căile urinare intrarenale (tuburile colectoare, canalele colectoare, canalele papilare) și căile urinare extrarenale (calicele minore, calicele majore, bazinele, ureterele, vezică urinară și uretră). Funcția principală a sistemului este formarea, stocarea temporară și eliminarea urinei. Rinichii, de asemenea, realizează și o importantă funcție endocrină.

Urogeneza (formarea urinei) prezintă un complex de procese – filtrație, reabsorbție și secreție, prin care din organism sunt eliminate un șir de produse ale metabolismului, surplusul de apă și săruri, cât și unele substanțe exogene aflate în sânge, inclusiv medicamente. Astfel, sistemul de excreție contribuie la menținerea homeostaziei – echilibrului dinamic al mediului intern al organismului.

Urina formată în rinichi este eliminată prin uretere în vezica urinară, stocată aici temporar, apoi prin uretră eliminată în exterior.

Funcția endocrină: rinichii elimină în sânge *renina* – o substanță care participă la reglarea presiunii sanguine și *eritropoietina* – un factor de creștere, care stimulează eritropoeza în măduva oaselor. De asemenea, rinichii hidroxilează vitamina D în forma ei activă și produc prostaglandine, care dilată vasele sanguine și scad presiunea arterială.

Rinichii

Fiecare rinichi are formă de bob acoperit de capsulă conjunctivă, are suprafața mediană concavă – hilul prin care în rinichi pătrund artera renală, nervii și părăsesc rinichiul vena renală, vasele limfatice și ureterul. Porțiunea superioară a ureterului formează o dilatare – bazinele, care se divide în 2-3 calice majore, fiecare din ele formează câteva calice minore. Ultimele cuprind papilele piramidelor renale și colectează urina. Macroscopic în rinichi deosebim stratul extern – *corticala* (substanța corticală) de culoare închisă și stratul intern – *medula* (substanța medulară) de culoare mai deschisă. La om medula constă din 10-18 structuri conice – *piramidele medulare*, care au vârful spre interior (în calicele mic) și baza lată spre exterior. De la baza piramidelor în cortex pleacă fascicule de tuburi paralele – *razele*

medulare. Substanța corticală pătrunde în fâșii înguste printre piramidele medulare, formând *coloanele corticale*.

Parenchimul rinichiului este format din *nefroni*, *tuburi* și *canale colectoare*. Nefronul prezintă unitatea structural-funcțională a rinichiului, este format din porțiunea oarbă dilatată și înfundată – *capsula nefronului* și un tub renal lung de cca 50 mm, în care deosebim consecutiv, începând de la capsulă, următoarele segmente: *tubul renal proximal contort* și cel *drept*, *tubul renal atenuat*, *tubul renal distal drept* și cel *contort*. Tuburile renale contorte distale se deschid în *tuburile colectoare* – segmentul inițial al căilor urinare. Tuburile colectoare se varsă în *canalele colectoare* care se termină cu *canalele papilare* ce se deschid la vârful piramidelor (papilele) renale. Rinichii conțin cca 2-4 mln de nefroni, lungimea totală a tuburilor renale constituie cca 100 km.

Corpusculii renali. În corpusculii renali decurge prima fază a urogezei – *filtrarea sângelui* cu formarea urinei primare. De rând cu tuburile renale contorte proximale și distale, corpusculii sunt situați exclusiv în corticala rinichiului. Corpusculul renal are forma sferică sau ovoidă cu diametrul de cca 200 μ m. Este format din *capsula nefronului*, care include un ghem de capilare fenestrate cu originea din artera aferentă a corpusculului – *glomerulul renal*. Capsula glomerulară (Bowman) este o invaginare a capătului orb al tubului renal, are 2 foițe epiteliale – *internă* și *externă*. Foița internă (viscerală) acoperă de jur împrejur fiecare ansă a capilarelor glomerulului, cea externă (parietală) delimitează corpusculul. Între aceste două foițe se formează *spațiul urinar*, care conține lichidul filtrat prin peretele capilarului și foița internă a capsulei. Fiecare corpuscul are *polul vascular* prin care pătrunde arteriola aferentă și iese arteriola eferentă și *polul urinar* de la care pornește tubul renal proximal. *Arteriola aferentă* se divide în 2-5 ramuri, care dau naștere la 40-50 anse de capilare ce formează glomerulul. Capetele distale ale capilarelor confluează și formează *arteriola eferentă* cu diametrul mai mic decât a celei aferente. Foița parietală a capsulei este formată din epiteliu simplu pavimentos pe membrana bazală urmată de o rețea de fibre reticulare. La polul urinar epiteliul devine cubic, apoi prismatic, caracteristic tubului renal proximal.

Epiteliul pavimentos al foiței interne a capsulei glomerulare pe parcursul dezvoltării embrionare suferă modificări substanțiale, transformându-se în *podocite*. Podocitele sunt celule mari aplatizate, de la corpul cărora pornesc câteva prelungiri citoplasmatiche primare – *citotribeculii*, care for-

mează un număr mare de procese secundare mici – *citopodiile*, orientate spre membrana bazală la o distanță de 25 nm una de alta, între ele formându-se un spațiu-labirint – *fantele de filtrație*. Între citopodiile învecinate există diafragme fine de cca 6 nm. Corpul și citotrabeculii podocitelor nu aderă la membrana bazală. Podocitele dețin nucleu rotund sau oval, organite de tip general bine dezvoltate, bandele de microfilamente de actină, care determină capacitatea acestor celule de a se contracta. La microscopul fonic podocitele cu greu pot fi deosebite de celelalte celule ale corpusculului.

Membrana bazală a capilarelor fenestrate a glomerulului fuzionează cu membrana bazală a podocitelor foiței interne a capsulei, formând o *membrană bazală tristratificată* groasă (0,1 μm), care separă capilarul de spațiul urinar. La microscopul electronic în membrana bazală se disting: stratul central electrono-dens – *lamina densă* și de o parte și alta două straturi mai clare – *lamina rara*. Cele două straturi electrono-lucide conțin fibronectină, care leagă endoteliocitele și podocitele de membrana bazală. Lamina densă prezintă o rețea de fibre de collagen tip IV, conține laminină și proteoglicanul heparansulfat cu sarcină electrică negativă, care împiedică pasajul moleculelor cationice. Astfel această membrană bazală prezintă un filtru macromolecular selectiv. Particulele mai mari de 10 nm nu trec, moleculele proteice încărcate negativ sau cu masa peste 69 kDa traversează cu greu.

Endoteliul capilarului, membrana bazală tristratificată și podocitele foiței interne a capsulei formează *bariera de filtrație* a rinichiului. Prin filtrul renal din sânge trec apă, electroliți, glucoză, aminoacizi, albumine cu molecula mică, vitamine, hormoni, produsul metabolismului proteinelor – ureea, substanțe exogene circulante în sânge, dar nu trec elementele figurate și macromoleculele – fibrinogenul și globulinele. Filtratul constituie așa numita *urină primară*. În 24 ore se formează cca 170 litri de urină primară. Fluxul de sânge prin ambii rinichi la adult este de 1,2-1,3 l/min, încât timp de 4-5 min prin rinichi trece tot sângele.

Filtrarea sângelui în rinichi este un proces pasiv, se datorează presiunii hidrostatice înalte în capilarele glomerulului (peste 45 mm Hg), mult mai înaltă decât în alte capilare. Scăderea presiunii arteriale sistemice mai jos de acest nivel (starea de șoc hemodinamic) duce la stoparea filtrației.

În cadrul glomerulului, acolo unde capilarele nu sunt acoperite cu podocite (spre polul vascular), între capilare se află *celulele mezangiale*. Ce-

lulele mezangiale servesc ca suport pentru glomerul, sintetizează matricea extracelulară, endocitează și digeră molecule normale și patologice, complexe imune, care au traversat bariera, produc citochine și prostaglandine. Sunt celule contractile și dețin receptori pentru angiotenzina II, activarea cărora duce la reducerea fluxului de sânge prin capilare.

Celulele mezangiale de asemenea au receptori pentru factorul natriuretic elaborat de cardiomiocitele secretorii din atrul drept al inimii. Acest factor provoacă relaxarea celulelor mezangiale cu dilatarea vaselor și creșterea filtrației în rinichi. La polul vascular al corpusculului renal, în afara glomerulului, celulele mezangiale formează unul din componentele aparatului endocrin al rinichiului (aparatură juxtaglomerulară) – *celulele juxtavasculare*.

Tuburile renale – asigură fazele următoare ale urogenezei. Urina primară este propulsată în tubul renal proximal unde și încep procesele de *reabsorbție și secreție*, care vor continua în tuburile atenuate și distale, cât și în canalul colector.

Tubul renal proximal își are originea la polul urinar al corpusculului renal, segmentul inițial este lung și convolut (contort), cel terminal – scurt și rectiliniu. Datorită lungimii totale a tubului proximal mai mare decât a tubului renal distal, pe preparatele histologice în substanța corticală printru corpusculii renali, secțiunile tuburilor proximale se întâlnesc mult mai frecvent. Tubul proximal are diametrul de cca 60 μm, este format din celule (nefroците) voluminoase cubice înalte sau prismatice cu nucleu eucromatic și citoplasmă oxifilă (cozinofilă), datorită numărului mare de mitocondrii din citoplasmă. Celulele au polul apical dotat cu bordură de absorbție (margine în perie) formată dintr-un număr mare de microvilozități și canaliculi intracelulari, care sporesc substanțial suprafața de absorbție. În preparatele histologice de rutină microvilozitățile sunt dezorganizate, detașate de la polul apical, și maschează lumenul tubului. Polul bazal a celulelor are aspect striat (striație bazală), observat la microscopul optic. La microscopul electronic această „striație” prezintă invaginări adânci a plasmalemei bazale, între care, în citoplasmă, se conțin numeroase mitocondrii alungite. Aici în plasmalemă sunt situate pompele ionice de sodiu și potasiu. Asemenea structuri sunt proprii tuturor celulelor care transportă activ ioni contra gradientului de concentrație. Citoplasma polului apical conține numeroase vezicule de pinocitoză cu proteine, care au traversat filtrul renal. Aceste proteine sunt scindate de enzimele lizozomale până la aminoacizi, care vor fi returnați în sânge. În tuburile proximale din urina

primară se reabsorb total glucoza și aminoacizii, cea 85% din NaCl și apă, vitaminele, fosfații și calciul. Glucoza, aminoacizii, sodiul sunt absorbiți prin cotransport prin canalele de sodiu/potasiu, apa trece prin difuziune datorită gradientului osmotic.

Dacă în urina primară concentrația de glucoză depășește capacitatea de absorbție a tubului proximal, ea apare în urina definitivă – *glucozuria*. Dacă filtrul renal este afectat și prin el trec molecule proteice mari – la fel ele vor apărea în urina finală – fenomen numit *proteinurie*. Afecțiuni severe ale filtrului renal pot conduce la *hematurie* – apariția eritrocitelor în urină.

Pe lângă funcția de absorbție tuburile proximale secretă creatinina și unele substanțe străine din plasmă, cum ar fi acidul aminohipuric, penicilina. Secreția este un proces activ, în clinică rata de eliminare a asemenea substanțe este utilizată pentru aprecierea funcției rinichilor.

Ansa nefronului (ansa Henle) prezintă un tub în formă de U cu brațul descendent constituit din tubul renal proximal rect și o parte din tubul atenuat și brațul ascendent din cealaltă parte a tubului atenuat și tubul distal rect. Majoritatea nefronilor din corticala rinichilor au ansa scurtă, conțin tub atenuat doar în ramura descendentă, ansa nu părăsește corticala. Acești nefroni sunt numiți *corticali*. Cea 17% din nefroni sunt situați la limita cu medulara, au ansa lungă adânc în medulară și se numesc nefroni *juxtamedulari*. Acești nefroni creează osmolaritate înaltă în interstițiul medularei, condiție ca rinichii să formeze urină concentrată. La fel, nefronii juxtamedulari servesc ca șunturi pentru circulația intrarenală când presiunea sângelui crește esențial. Filtrația în corpusculii acestor nefroni este mult mai scăzută decât în a celor corticali.

Tubul atenuat a nefronului are diametrul de cca 12 μm, este format din epiteliu puternic atenuat, astfel lumenul apare larg. În preparatele histologice tuburile atenuate pot fi depistate doar în substanța medulară. Ansa Henle este implicată în retenția apei în organism prin crearea osmolarității înalte în interstițiul substanței medulare. Segmentul atenuat descendent al ansei este permeabil pentru apă, iar cel atenuat ascendent – nu. În segmentul gros ascendent (tubul distal rectiliniu) ionii de sodiu sunt activ transportați în interstițiu, creându-se o osmolaritate de 4 ori mai înaltă decât în sânge, ceea ce duce la creșterea reabsorbției apei în canalele colectoare și, deci, a concentrației urinei definitive.

Tubul renal contort distal. Acest tub, la fel ca și segmentul ascendent gros al ansei Henle, este tapetat cu epiteliu cubic, are diametrul de cca

30 μm . Spre deosebire de nefrocitele tuburilor proximale, epitelocitele tubului distal sunt lipsite de bordura de absorbție și canaliculi intracelulari, dar la polul bazal dețin striația bazală. În secțiunile histologice lumenul tuburilor se evidențiază clar, nucleele nefrocitelor sunt situate aproape de polul apical. O porțiune a tubului distal contort aderă la polul vascular a propriului corpuscul renal. În locul de contact a tubului cu arteriola aferentă este modificată structura peretelui ambelor formațiuni. Epitelocitele tubului sunt înalte și înguste, nucleele alungite și hiperchrome, striația bazală lipsește, membrana bazală în această zonă este foarte fină sau lipsește. La microscopul fonic celulele acestui grup apar mai întunecate și formațiunea a fost numită *macula densă*. Celulele maculei dense sunt sensibile la concentrația de ioni și volumul de lichid în tub (rol de receptori), trimit semnale moleculare celulelor endocrine din peretele arteriolei aferente. În locul de contact a arteriolei aferente cu tubul contort (cu macula densă) celulele musculare din tunica media au formă poligonală sau ovală, nucleu lucid. Aceste celule au fost numite *juxtaglomerulare*. Aspectul ultramicroscopic a acestor celule este caracteristic celor cu activitate proteosintetică: reticul endoplasmatic rugos și aparat Golgi bine dezvoltate și numeroase granule de secreție. Celulele juxtaglomerulare secretă *renina*, o enzimă care catalizează formarea de angiotenzine în organism. Angiotenzina II provoacă spasmul arterelor mici și arteriolelor cu creșterea tensiunii arteriale sistemice, de asemenea stimulează producerea de aldosteron în suprarenale și de vasopresină (hormonul antidiuretic) în hipotalamus. Aldosteronul stimulează reabsorbția în sânge a sodiului și clorului din ramura ascendentă a ansei Henle și din tubul distal contort cu eliminarea în urină a potasiului. Celulele tubului distal secretă în urina tubulară protoni și amoniac. Aceste mecanisme influențează asupra conținutului total de apă și săruri în organism, asigură menținerea echilibrului acido-bazic în sânge. Hormonul antidiuretic diminuează circulația sângelui în rinichi și stimulează reabsorbția apei în tuburile și canalele colectoare – volumul sângelui crește, a urinei eliminate – scade. Semnal pentru secreția de renină este scăderea presiunii arteriale sau a volumului de sânge și a gradului de oxigenare a rinichilor.

Celulele juxtavasculare (descrise mai sus), macula densă și celulele juxtaglomerulare constituie *aparatur endocrin* (sau *aparatur juxtaglomerular*, sau *aparatur reninic*) al rinichilor.

Căile urinare

Căile urinare încep cu compartimentul intrarenal constituit din *tuburi-*

le colectoare, canalele colectoare și canalele papilare. Urina din tuburile renale distale se varsă în tuburile colectoare, care în corticala rinichiului se unesc sub unghi drept la canalele colectoare (fasciculele de canale colectoare în corticală formează razele medulare). Tuburile colectoare și canalele colectoare mici au diametrul cca 40 μm , sunt tapetate cu epiteliu cubic. Pe măsura pătrunderii canalelor adânc în medulară gradual crește diametrul lor, cât și înălțimea celulelor, ele devenind columnare. La vârful piramidei diametrul canalelor atinge 200 μm și ele se numesc *canale papilare*. Pe parcursul lor tuburile și canalele colectoare au celulele lor mari, lucide, cu nucleu situate central, sărace în organite, lipsite de bordură de absorbție și striatie bazală. Printre celulele lucide se întâlnesc și celule intens colorate dotate cu canaliculi intracelulari (asemănătoare celulelor parietale din glandele gastrice). Aceste celule secretă protoni și cloruri, contribuind la acidularea urinei. Epiteliul tuburilor și canalelor colectoare este sensibil la vasopresină (hormonul antidiuretic). Când consumul de apă este limitat, crește secreția acestui hormon, celulele tuburilor și canalelor devin mai permeabile, apa din urină se reîntoarce în sânge. În tuburile și canalele colectoare continuă reabsorbția apei și concentrarea urinei.

În urma proceselor de reabsorbție, din acel volum de urină primară (170 l/24 ore) vor rămâne cca 1,5 litri de urină secundară (definitivă) concentrată pentru a fi eliminată din organism.

Circulația sângelui în rinichi

Fiecare rinichi se alimentează cu sânge prin *artera renală*, care la intrarea în hilul organului se divide în *artere lobare* situate între piramide. La nivelul limitei cortico-medulare arterele lobare formează *arterele arcuate*. De la arterele arcuate sub un unghi drept pleacă în corticală *arterele interlobulare*, care împreună cu canalele colectoare formează limitele lobulilor renali – razele medulare. Arterele interlobulare dau naștere *arteriolelor aferente*, care formează glomerulii corpusculilor renali. Din capilarele glomerulului se formează *arteriolele eferente*, care ramificându-se formează *rețeaua peritubulară* de capilare. Capilarele rețelei împrejmuesc tuburile renale, absorb apa, ionii, moleculele mici, dar și asigură țesuturile rinichiului cu nutrienți și oxigen. Arteriolele eferente asociate nefronilor juxtamedulari dau naștere la capilare lungi, care urmează rectiliniu în medulă, formează anse și se reîntorc la limita cortico-medulară. Ramura descendentă a capilarului este de tip somatic, cea ascendentă – de tip fenestrat. Aspectul de ansă a acestor capilare și direcția fluxului de sânge contrară

celui a urinei în tuburile adiacente asigură evacuarea gradientului osmotic înalt instalat în interstițiu (efectul de contracurent). Capilarele corticalei externe și a capsulei rinichiului formează *vene stelate* (numite așa datorită configurației lor, care se vede la suprafața rinichiului), ele drenează în *vene interlobulare*. În rest venele urmează traiectul arterelor și poartă numirile similare cu ale arterelor.

Interstițiul renal. Spațiul între corpusculii renali, tuburile renale, vasele sanguine și limfatice, nervi se numește interstițiu renal. Interstițiul ocupă un spațiu mic în substanța corticală, dar mai crescut în medulară. Este format din puțin țesut conjunctiv cu fibroblaste, fibre de colagen; în substanța medulară este puternic hidratat și bogat în proteoglicani. În medulară se află un tip deosebit de celule – *celulele interstițiale*. Sunt celule clare, cu prelungirile lor citoplasmice înfășoară deoparte tubul renal, de cealaltă – capilarul sanguin. Sunt celule secretorii, conțin incluziuni lipidice și sintetizează prostaglandine, substanțe care dilată local vasele sanguine.

Căile urinare extrarenale includ *calicele minore, calicele majore, bazinele, ureterele, vezica urinară și uretra*. Calicele, bazinele, ureterele sunt pasaje pentru urina formată în rinichi, vezica urinară are rol de rezervor temporar, prin uretră urina este eliminată din organism. Structura peretelui calicelor, bazinei, ureterului și vezicii urinare în plan general este similară, formată din tunică *mucoasă*, tunică *submucoasă*, tunică *musculară* și *adventice*. Tunica internă – mucoasa este tapetată cu epiteliu de tranziție, numit și uroteliu, care își modifică structura în funcție de gradul de extindere a peretelui organului. În stare relaxată uroteliul arată format din 5-6 rânduri de celule, are la suprafață celule voluminoase în formă de umbrelă. Ele proemină în lumen, deseori sunt binucleate. La extinderea peretelui sub presiunea urinei acumulate epitelium se subțiază până la 2-3 rânduri de celule, cele superficiale devin pavimentoase (recent în experiențe pe animale de laborator a fost stabilit, că la extindere excesivă celulele uroteliului formează un singur strat). O particularitate deosebită a uroteliului este că celulele superficiale au plasmalema acoperită cu o membrană formată din plăci dintr-un material asamblat în aparatul Golgi și bogat în cerebrozide. Această membrană prezintă o barieră osmotică între lichidul tisular și urina concentrată.

Lama proprie a mucoasei trece fără limită clară în submucoasă, ambele sunt formate din țesut conjunctiv lax cu vase sanguine, vase limfatice și nervi. Tunica musculară este formată din țesut muscular neted; în calice,

bazinete și uretere fasciculele de miocite sunt dispuse elicoidal, iar în vezica urinară aceste fascicule au un aranjament neordonat și doar în zona coletului vezicii ele formează 3 straturi distincte. În septurile conjunctive dintre fasciculele de miocite pe lângă vase și nervi descori se întâlnesc microganglioni nervoși vegetativi. La orificiile unde se varsă ureterele în vezica urinară, cât și la cel de la care pornește uretra, tunica musculară formează sfinctere involuntare din fascicule de miocite orientate circular. Tunica externă este reprezentată de adventice din țesut conjunctiv lax cu toate componentele lui și doar bolta (fundul) vezicii urinare este acoperită de seroasă.

Uretra

Uretra la bărbați este constituită din porțiunea *prostatică*, porțiunea *membranoasă* (nivelul diafragmului pelvian) și porțiunea *peniană* (în cadrul corpului cavernos a penisului). Are tunica mucoasă bine dezvoltată tapetată cu uroteliu în porțiunea prostatică, cu epiteliu stratificat prismatic, apoi anizomorf prismatic în porțiunile membranoasă și peniană și stratificat pavimentos în segmentul terminal. Lama proprie a mucoasei este bogată în fibre elastice, deține o rețea venoasă, care comunică cu spațiile corpului cavernos. Tunica musculară este bine dezvoltată doar în porțiunea prostatică și formată dintr-un strat intern longitudinal și unul extern circular de miocite netede, în rest ea fiind reprezentată de fascicule separate de miocite. La nivelul porțiunii membranoase mucoasa este urmată de un strat de fibre musculare striate, care formează *sfincterul extern* a uretrei.

La femei uretra prezintă un tub de 4-5 cm tapetat cu epiteliu stratificat pavimentos nekeratinizat dar în care se întâlnește arii de epiteliu columnar anizomorf (aspect mozaic). La mijlocul uretrei țesutul muscular striat formează sfincterul extern voluntar al uretrei.

Embriogeneza organelor sistemului urinar

Dezvoltarea majorității organelor începe cu formarea unui primordiu, care treptat crește, se dezvoltă prin diferențierea componentelor tisulare până la forma, dimensiunile și capacitățile funcționale definitive. Formarea rinichilor are loc într-un mod deosebit, parcă prin încercări și eșecuri. În dezvoltarea rinichiului se succed trei etape, cu trei forme morfologice diferite: *pronefrosul*, *mezonefrosul* și *metanefrosul* sau rinichiul definitiv. Sursa embrionară pentru formarea rinichilor este mezodermul intermediar.

Pronefrosul la om este format din cordoane celulare cu originea din pedunculii somitelor 5-10 și în care apare lumen. Ele formează 5 perechi de *tuburi pronefrotice*. Extremitățile lor distale se unesc, formează câte un

tub *colector primar* sau *pronefrotic* de fiecare parte, care se îndreaptă caudal spre cloacă, unde se vor deschide. La om pronefrosul nu este funcțional el dispare până la sfârșitul primei luni de viață embrionară, persistă doar tubul colector pronefrotic.

Mezonefrosul începe să se dezvolte la sfârșitul primei luni a perioadei embrionare din materialul nefrogen în continuarea pronefrosului (somitele 11-28), dar structura tuburilor se complică prin formarea unor dilatări la capetele proximale, care iau formă de cupă în urma afundării în capetele lor oarbe a glomerulilor de capilare formate din arborizațiile unor ramuri arteriale venite din aortă. *Tuburile mezonefrale* se alungesc, devin sinuoase și se deschid în *canalul colector pronefrotic*, care din acest moment devine *canal mezoneftral*, numit și canalul Wolff. Tuburile mezonefrale ating maximum de dezvoltare la om în luna a doua, când totalitatea lor împreună cu țesutul conjunctiv și vasele formează *mezonefrosul* sau corpii Wolff, ca două proeminente simetrice în cavitatea celomică de o parte și de alta a coloanei vertebrale. Mezonefrosul se întinde în dreptul unui număr de aproximativ 18 somite, sfârșind la somita 28. Mezonefrosul treptat involuiază și la sfârșitul lunii a patra de dezvoltare intrauterină el nu mai există ca organ; rămâne doar regiunea mijlocie, care v-a participa la formarea gonadelor. Nu există dovezi de funcționare a mezonefrosului la om.

Rolul cel mai important al canalului mezoneftral (Wolff) este de a induce formarea mezonefrosului și a metanefrosului.

Metanefrosul se formează la începutul lunii a doua de dezvoltare intrauterină din țesutul nefrogen nescgmentat al mezodermului intermediar din regiunea lombo-sacrală (nivelul somitelor 29-35) și *diverticulul ureteral*, care provine din partea inferioară a canalului mezoneftral Wolff. Diverticulul la început are forma unui mugur, apoi crește și extremitatea lui liberă se îndreaptă spre țesutul nefrogen cu care v-a veni în contact. El v-a da naștere ureterelor, bazinetelor și prin ramificațiile sale succesive – calicelor renale, canalelor și tuburilor colectoare. Vezica urinară și uretra provin din alantoidă și sinusul uro-genital. Nefronii se dezvoltă din țesutul nefrogen. Țesutul nefrogen venind în contact cu tuburile colectoare formează aglomerări celulare, care se transformă în vezicule, apoi în tuburi. Ei se dezvoltă și formează la o extremitate capsula Bowman, care recepționează glomerulii vasculari, iar cealaltă extremitate se alungește și se diferențiază, formând tuburile proximale, ansele Henle și tuburile contorte distale, care se deschid în tuburile colectoare.

22. SISTEMUL GENITAL MASCULIN

Sistemul genital (sau reproductiv) masculin prezintă totalitatea de organe, care asigură:

- producerea celulelor sexuale masculine,
- transportarea, nutriția și stocajul lor în căile spermatiche masculine,
- expulzarea lor în căile genitale feminine în momentul copulației,
- formarea hormonilor androgeni.

Este constituit din:

- Testicule – gonadele masculine cu rol în formarea celulelor sexuale mature (spermatozoizilor) și secreția hormonilor androgeni.
- Căi spermatiche reprezentate de *căile intratesticulare* (tuburile drepte și rețeaua testiculară) și *căile extratesticulare*, (ducturile eferente, epididimul, ductul deferent, canalul ejaculator și uretra) – servesc ca pasaje pentru lichidul spermatic.
- Glande asociate – *prostata, veziculele seminale și glandele bulbouretrale*.
- Penisul – organul copulator, asigură însămânțarea.

Testiculul este un organ pereche situat în scrot, are formă ovoidă cu diametrul mare cca 4 cm. Testiculul este acoperit de o capsulă groasă din țesut conjunctiv dens neordonat, cu numeroase fibre de colagen, fibroblaste, rezistentă și inextensibilă, numită *tunica albuginee*.

Pe fața postero-superioară a testiculului tunica albuginee prezintă o îngroșare, numită *mediastinul testiculului* de la care pornesc radial septuri de țesut conjunctiv, care delimitează în testicul 200-300 lobuli. Aceștia au formă de piramidă, cu baza spre periferia organului și vârful spre mediastin. Fiecare lobul testicular găzduiește câte 1-4 *tuburi seminifere contorte* (total într-un testicul cca 900), care formează *parenchimul* organului. Într-tuburile seminifere contorte în cadrul lobulului se conține țesut conjunctiv fibros lax – *stroma* cu vase sanguine și limfatic, nervi și grupuri de *celule interstițiale Leydig*. La vârful fiecărui lobul tuburile seminifere confluează și obțin un traiect rectiliniu – *tubul drept*. Tuburile drepte continuă cu o rețea de canale anastomozate, localizate în mediastin, numită *rețea testicu-*

lară (rete testis). Din această rețea se formează *canalele eferente* numite și cónuri eferente, ele reprezintă primul segment al căilor spermatică extra-testiculară, care continuă cu *canalul epididimar*, *canalul deferent*, *canalul ejaculator* și *uretra*.

Tuburile seminifere – au structura diferită în perioada prepubertală, la adult și la bătrân.

La adult tuburile seminifere sunt lungi, subțiri, au un traiect sinuos. Ele încep cu un capăt orb și se termină cu tuburile drepte. Lungimea fiecărui tub seminifer atinge 30-150 cm.

Peretele tubului seminifer contort este format din *epiteliu seminal* situat pe membrană bazală urmată de *tunica conjunctivă proprie* a tubului constituită din:

1. *Strat bazal* format din fibre de colagen.
2. *Strat mioid* format din celule mioide, care conțin filamente de actină (diferă după structură de miocitele netede tipice) și limitat de ambele părți de membrane bazale. Aceste celule asigură contracțiile ritmice ale peretelui tubului.
3. *Strat fibros* format din fibre de colagen și celule similare fibroblastelor.

Epiteliul seminal este constituit din două tipuri de celule:

- *Celule ale șirului spermatogen* aflate la diferite stadii de dezvoltare.
- *Celule de susținere* (sustentocite, celulele Sertoli) cu rol de suport, nutriție, protecție și inducție pentru celulele seminale, posedă și activitate fagocitară.

Celulele șirului spermatogen – sunt celule libere, localizate în concavitatea citoplasmei celulelor Sertoli, unde se multiplică, cresc, se maturizează și se transformă în spermatozoizi. Morfologic distingem 5 tipuri de celule seminale, care reprezintă de fapt 5 trepte consecutive ale evoluției aceluiași șir celular:

1. spermatogonii;
2. spermatocite de ordinul I;
3. spermatocite de ordinul II;
4. spermatide;
5. spermatozoizi.

În cadrul unui tub seminifer aceste stadii se succed într-o ordine bine definită, dar nu sincron pe toată lungimea lui, din care cauză în secțiunile histologice ale aceluiași tub setul de forme celulare poate fi diferit. Dezvol-

țarea celulelor seminale începe la periferia tubului ele deplasându-se spre lumen. În lumen se găsește spermatozoizi maturi.

Spermatogoniile – prezintă descendenții direcți ai gonocitelor din cordoanele sexuale ale testiculului fetal. Formează un singur rând la periferia tubului seminifer contort. Sunt celule relativ mici, rotunde sau ovale, cu citoplasmă redusă, bazofilă, care conține mitocondrii, complex Golgi, doi centrioli. Toate spermatogoniile se divid prin mitoză și au o garnitură diploidă de cromozomi. În funcție de aspectul nucleului deosebim două tipuri de spermatogonii – A și B.

Spermatogonia A este celulă-stem, începe să se dividă mitotic după pubertate. După prima diviziune rezultă o spermatogonie A și o spermatogonie Ad cu nucleu dens, întunecat. Diviziunea spermatogoniei de tip Ad va rezulta cu o spermatogonie de același tip (Ad), care este o celulă de rezervă (semistem), și o spermatogonie de tip Ap. Spermatogoniile Ap prin mitoze succesive vor da naștere la spermatozoni de tip B. Spermatogoniile de tip A sunt sărace în organite celulare, pe când spermatogonia de tip B este bogată în ribozomi și alte organite.

Spermatocite de ordinul I. În urma creșterii, spermatogoniile de tip B devin spermatocite de ordinul I. Sunt cele mai mari celule germinale din tubul seminifer. Au formă sferică sau ovală conțin puține mitocondrii, complex Golgi bine dezvoltat. Pot fi observate două aspecte funcționale ale spermatocitelor de ordinul I:

- spermatocite de ordinul I pe cale de creștere, ce prezintă nucleu în stare de repaus cu eucromatină și nucleol vizibil și
- spermatocite de ordinul I pe cale de diviziune care sunt celule mari, au nucleu în profaza primei diviziuni a meiozei.

Spermatocitele de ordinul I se dispun în 2-3 rânduri deasupra spermatozoniilor.

Spermatocite de ordinul II. La prima diviziune a meiozei (reducțională) fiecare spermatocit de ordinul I, dă naștere la două spermatocite de ordinul II, cu set diploid de cromozomi. În tuburile seminifere ele sunt situate deasupra spermatocitelor de ordinul I și se disting cu greu în secțiunile histologice, deoarece prezintă o interfază scurtă, înrând rapid în cea de-a doua diviziune meiotică (ecuațională), care nu este precedată de dublarea ADN-ului. În rezultat se formează 4 spermatozoni cu set haploid de cromozomi.

Spermatozoni – sunt celule mici cu citoplasmă redusă și un nucleu relativ mare, sferic, cu aglomerări de cromatină condensată și un nucleol

voluminos. Sunt localizate în 3-4 rânduri spre lumenul tubului seminifer, parțial incluse în faldurile citolemei apicale a celulelor Sertoli. Citoplasma este slab bazofilă, conține numeroase mitocondrii, aparat Golgi, centru celular, reticul endoplasmatic neted și incluziuni de lipide. Spermatidele nu se mai divid ci se transformă în spermatozoizi. Spermatidele posedă o bogată activitate a enzimelor lizozomale de tipul fosfatazei acide. La nivelul spermatidelor are loc expulzarea materialului citoplasmatic bogat în ARN și care este fagocitat de celulele Sertoli. Modificările morfologice pe care le suferă spermatida pentru a deveni spermatozoid constituie procesul de *spermiogeneză*.

Spermatozoizii formați din spermatide inițial rămân cu capul scufundat în depresiunile apicale ale celulelor Sertoli și doar flagelul este situat liber în lumen.

Totalitatea proceselor prin care din celulele primordiale rezultă spermatozoizii maturi se numește *spermatogeneză*. Debutează la pubertate și continuă în decursul întregii perioade de reproducere a bărbatului. Nu toate celulele germinale ajung la maturitate în cursul vieții sexuale active, o mare parte dintre ele degnerează în tuburile seminifere prin apoptoză.

Procesul de spermatogeneză durează aproximativ 74 zile și cuprinde 4 perioade:

1. înmulțire sau proliferare;
2. creștere;
3. maturare;
4. spermiogeneză sau formare.

Perioada de înmulțire – durează aproximativ 27 zile și se caracterizează prin înmulțirea spermatogoniilor cu formarea celor două populații A și B, toate celulele rezultate sunt diploide.

Perioada de creștere – are loc transformarea spermatogonice de tip B în spermatocit de ordinul I prin acumulare de material citoplasmatic și nuclear.

Perioada de maturație. Spermatocitele de ordinul I printr-o mitoză reduțională (prima diviziune a meiozei) dau naștere la două spermatocite de ordinul II cu un set haploid de diade de cromozomi (cantitate dublă de ADN). Prima diviziune a meiozei se caracterizează printr-o profază de lungă durată (aproximativ 22 zile cu stadiile leptoten, zigoten, pahiten, diploten și diakineză), urmată de metafază, anafază și telofază de scurtă durată.

La începutul profazei în nucleul spermatocitelor de ordinul I apar cro-

mozomii cu aspect de filamente lungi și subțiri, dispuși neordonat – stadiul de *leptoten*. În stadiul de *zigoten* cromozomii omologi se conjugă în perechi, formând cromozomi bivalenți. Semnificația acestui moment constă în efectuarea schimbului de gene între cromozomii conjugați. În stadiul *pahiten* continuă spiralizarea cromozomilor conjugați care devin astfel mai scurți și mai groși. În *diptoten* are loc despărțirea cromozomilor bivalenți încât devine vizibil fiecare cromozom, menținându-și totuși legătura în regiunea hiazmelor. În fiecare cromozom se pot detecta câte două cromatide. Fenomenul de spiralizare, care urmează, conferă fiecărei perechi de cromozomi conjugați aspectul de corpusculi scurți de forme variate – tetrade. Întrucât fiecare tetradă este alcătuită din doi cromozomi conjugați, numărul de tetrade este redus la jumătate față de numărul inițial de cromozomi, adică haploid (la om 23 de tetrade). În stadiul *diakineză* continuă îngroșarea cromozomilor, are loc deplasarea spre ecuator și celula intră în metafaza primei diviziuni meiotice. În anafază ambii cromozomi ai fiecărui bivalent se mișcă separat către polii celulei – fiecare cromozom spre unul din poli. Astfel în fiecare din cele două celule-fiice – spermatocite de ordinul II, numărul de cromozomi rămâne diploid.

După 24 ore spermatocitele de ordinul II intră în cea de-a doua diviziune a meiozei (diviziune ecuațională) care se realizează rapid, nefiind precedată de dublarea ADN și finalizează cu formarea din fiecare a câte 2 spermatide, care au o garnitură haploidă de cromozomi și o cantitate de ADN redusă la jumătate. Pe tot parcursul spermatogenezei celulele rezultate în urma diviziunilor rămân unite între ele prin punți fine de citoplasmă (sincitii celular), care dispar la spermatozoizi.

Perioada de spermioeneză. Spermatidele se transformă fără diviziune în spermatozoizi. Acest proces se numește spermioeneză și durează în mediu 23 de zile, include o serie de restructurări morfologice. Nucleul spermatidei se condensează, își diminuează volumul și devine capul viitorului spermatozoid, nucleolul dispăre. Concomitent la nivelul complexului Golgi se formează sacul acrozomal, care se va așterne pe polul anterior al nucleului. Centriolul proximal al spermatidei va migra și se va alipi la polul nucleului opus acrozomului, iar centriolul distal se va atașa perpendicular pe primul și va asigura asamblarea axonemei flagelului spermatozoidului matur. În jurul axonemei la nivelul piesei intermediare a flagelului mitocondriile se dispun în spirală și formează teaca mitocondrială. Pe parcursul spermioogenezei citoplasma se reduce, persistă doar

un strat subțire, care acoperă capul, piesa intermediară și filamentul axial. Restul citoplasmei cu tot conținutul ei se detașează, este eliminat în lumenul tubului seminal, constituind corpii reziduali, care sunt fagocitați apoi de celulele Sertoli.

Spermatozoidul este o celulă cu flagel, conține o garnitură haploidă de cromozomi, este format din cap, colet și coadă. Spermatozoizii se produc într-un număr foarte mare – într-un mm^3 de spermă se conțin aproximativ 100000. Diminuarea numărului lor sub 20000 la 1 mm^3 de spermă determină sterilitatea. În condiții normale 16–20% din numărul total reprezintă spermatozoizi anormali, incapabili de fertilizare, dar aceasta nu afectează fecundarea. Spermatozoizii eliminați pot, în anumite condiții, supraviețui un timp oarecare, fără să-și piardă capacitatea de fecundare, ceea ce face posibilă însămânțarea artificială. În mediu acid (vagin) ei mor repede, iar în mediul slab alcalin (uter, trompe) pot rezista până la 2-3 zile. O jumătate din spermatozoizii conțin cromozomul sexual X, cealaltă – cromozomul sexual Y.

Un șir de factori, cum ar fi – temperatura înaltă (febra), radiația ionizantă, ischemia (blocarea circulației sanguine), unele medicamente (anestetice, anticanceroase, antidepresante), sărurile metalelor grele (plumb), erbicidele, pesticidele, obstrucția căilor spermatice, virusurile (oreonul) pot afecta spermatogeneza.

Celulele Sertoli provin din celulele mezodermului intermediar, din care se formează inițial cordoanele sexuale, apoi tuburile seminifere. Într-un tub seminifer la adult cu spermatogeneza activă, celulele Sertoli au formă columnară, cu baza largă, dispuse într-un singur rând pe membrana bazală. Polul lor apical ajunge până la lumenul tubului seminifer. Uneori, extremitatea apicală a celulelor Sertoli este subțiată, alteori, lățită sau ramificată și înconjurată de spermatidele, care sunt pe cale de transformare în spermatozoizi. Alteori capurile spermatozoizilor ocupă depresiuni profunde pe suprafața apicală a celulelor Sertoli. Microscopia electronică demonstrează că celulele Sertoli posedă citolemă distinctă, iar celulele seminale sunt situate doar în depresiunile acestei membrane.

În polul bazal a celulei se află un nucleu mare, oval sau triunghiular, cu aspect clar, veziculos, bogat în eucromatină, cu nucleol mare. Citoplasma este bogată în organite de tip general – mitocondrii, reticulul endoplasmatic neted, reticulul endoplasmatic rugos. Se evidențiază de asemenea, complexul Golgi, lizozomi, microtubuli, microfilamente, numeroase incluziuni de lipide, granule de pigment (lipofuscină), formațiuni cristaloid proteice fuziforme.

Fețele laterale ale celulei Sertoli formează joncțiuni strânse și comunicante cu celulele Sertoli vecine. Astfel, în tub apar două compartimente:

- *Bazal*, între membrana bazală și zonula de ocludență, unde se situează doar spermatogoniile, care au acces direct la substanțele provenite din sânge.
- *Adluminal* unde sunt situate spermatocitele de ordinul I și II, spermatozoizii și spermatozoizii, izolate de spațiul bazal prin joncțiunea strânsă (zonula de ocludență) și alimentate prin intermediul sustentocitelor.

Rolul celulelor Sertoli:

- Constituie un suport pentru celulele seminale.
- Asigură nutriția celulelor seminale, grație produșilor rezultați din activitatea lor secretorie.
- Fagocitează și digeră resturile celulare rezultate în procesul spermiogenezei.
- Contribuie la reglarea spermatogenezei prin sinteza de factori de creștere, transferină ș.a.
- Sintetizează proteine androgen-liante (ABP – androgen binding protein) sub acțiunea hormonului foliculostimulant și testosteronului, și care leagă testosteronul asigurând concentrația lui înaltă în tubul seminifer.
- Sintetizează proteine de tip activină și inhibină, ambele fiind implicate în reglarea de tip feed-back privind producerea hormonului foliculostimulant.
- Sintetizează activatorul plasminogenului care influențează migrația spermatocitelor și spermiogeneza.
- Elaborează un volum considerabil de fluid care servește pentru vehicularea spermatozoizilor spre căile spermatice. Acest lichid este bogat în ioni, asigură vitalitatea spermatozoizilor.
- Secretă mici cantități de hormoni estrogeni.
- În perioada embrionară sintetizează un factor inhibitor, care suprimă dezvoltarea ducturilor paramezonefrale Müller.

În timpul perioadei reproductive aceste celule nu se mai divid și reprezintă doar 10-15% din populația celulară a tubului seminifer. Sunt celule rezistente la factori nocivi (substanțe toxice, infecții, raze X, chimioterapie, malnutriție), acești factori, însă, pot distruge ușor celulele seminale. La bătrâni, odată cu încetarea spermatogenezei, celulele Sertoli reprezintă singura populație celulară a tuburilor seminifere contorte.

Celulele interstițiale Leydig. Între tuburile seminifere contorte se află țesut conjunctiv fibros lax, bine vascularizat și inervat, care conține fibroblaste, fibrocite, macrofage, mastocite, limfocite și un tip special de celule – celulele interstițiale Leydig. Au o formă ovală sau poligonală, sunt dispuse solitar sau în grupuri lângă capilarele sanguine. Nucleul celulei este situat central sau excentric, rotund sau oval, veziculos cu unul sau doi nucleoli. Citoplasma este abundentă, intens acidofilă cu reticul endoplasmatic neted bine dezvoltat, numeroase mitocondrii, aparat Golgi bine dezvoltat, lizozomi, peroxizomi, incluziuni de lipide și lipofuscină. Cantitatea de acest pigment – lipofuscina crește odată cu înaintarea în vârstă.

Celulele interstițiale sub acțiunea hormonului luteinizant a adenohipofizei secretă *testosteronul*, hormon de care depinde funcționarea sistemului genital masculin și caracterele sexuale masculine. Testosteronul este secretat în spațiul intercelular, o parte pătrunde în tuburile seminifere, fiind necesar spermatogenezei, iar o altă parte trece în sânge.

Bariera hemato-testiculară reprezintă totalitatea structurilor amplasate între lumenul capilarelor și lumenul tuburilor seminifere contorte. Această barieră izolează celulele seminale de celulele imunocompetente, care circulă în sânge, posedă o permeabilitate selectivă pentru multe substanțe și mențin microambianța pentru celulele seminale. Este formată din:

1. endoteliul capilarului;
2. membrana bazală a endoteliului;
3. tunica proprie a tubului seminifer contort;
4. membrana bazală a tubului seminifer contort;
5. zonula ocludentă între sustentocite.

Se consideră, însă, că rol de barieră adevărată are doar zonula de ocludentă.

Căile spermatică masculine reprezintă totalitatea tuburilor care urmează tuburilor seminifere contorte și se termină cu uretra. Au rol de depozitare și de pasaj a spermatozoizilor spre exterior. Deosebim căi de excreție *intratesticulare* (tuburile drepte și rețeaua testiculară) și căi de excreție *extratesticulare* (canalele eferente, canalul epididimar, canalul deferent, canalul ejaculator și uretra).

Tuburile drepte. Fiecare 1–4 tuburi seminifere dintr-un lobul se deschid într-un tub rectiliniu, numit tub drept. Ele au o lungime de aproximativ 1 mm și sunt situate în vecinătatea mediastinului sau chiar în mediastin. Peretele tubului drept este format din epiteliu unistratificat anizomorf cu celule plate, cubice și prismatice.

Rețeaua testiculară este formată dintr-un sistem de canale neregulate, anastomozate între ele, localizate în mediastin, tapetate cu un epiteliu unistratificat anizomorf (celule plate, cubice sau cilindrice, unele din ele ciliate), dar lipsit de membrană bazală.

Epididimul. Din rețeaua testiculară pleacă 10-15 canale eferente, care perforază tunică albuginee și părăsesc testiculul. După un scurt traiect rectiliniu se înghemuiesc formând structuri în formă de conuri, numite *conurile eferente*, al căror ansamblu formează capul epididimului. Canalele eferente au lungimea de 4-6 cm, lumenul lor apare festonat, deoarece în epiteliu unele celule sunt joase, iar altele mai înalte. Celulele prismatice dețin la polul apical cili, care participă la vehicularea spermatozoizilor, care la acest nivel încă nu dețin mobilitate proprie. Celulele mici neciliate prezintă activitate secretorie, care debutează la pubertate. Citoplasma acestor celule conține incluziuni lipidice și granule de secreție, componentele cărora asigură nutriția spermatozoizilor. Epiteliul conurilor eferente este situat pe o membrană bazală urmată de țesut conjunctiv bine vascularizat cu puține miocite netede dispuse circular.

Conurile eferente se conectează la un tub lung de 5-6 m și subțire, puternic încolăcit – *canalul epididimar*, care formează corpul și coada epididimului. Canalul epididimar are lumen regulat tapetat de epiteliu prismatic pseudostratificat format din două tipuri de celule:

- Celule prismatice înalte cu cili immobili (stereocili) la polul apical, uniți în „flacără de lumânare”. Citoplasma celulelor conține complex Golgi bine dezvoltat și un bogat reticul endoplasmatic neted și rugos, mulți lizozomi, numeroase mitocondrii, incluziuni de lipide și lipofuscină, vezicule de pinocitoză, vezicule de secreție. Au nucleu oval localizat bazal.
- Celule mici cubice, cu citoplasma palid colorată și puține organite celulare, intercalate între celulele prismatice; au rol de regenerare.

Sub membrana bazală se află o lamă proprie redusă, urmată de un strat muscular cu miocite netede dispuse circular în 4-5 rânduri, contracțiile cărora asigură deplasarea spermatozoizilor prin epididim. Tunica externă – adventicea este bogată în fibroblaste, fibre de collagen, vase sanguine, nervi. Suprafața externă a epididimului este acoperită de tunica seroasă.

Funcțiile epididimului:

- Celulele canalului epididimar absorb o mare parte din apă și alte substanțe din lichidul seminal, astfel se creează o presiune negati-

vă în interiorul tubului, fapt ce facilitează influxul spermatozoizilor spre canal.

- Epiteliocitele posedă și funcție secretorie, eliberând substanțe cu rol nutritiv pentru spermatozoizi. Absorbția și secreția este dirijată de hormonii sexuali masculini.
- Servește ca rezervor pentru spermatozoizi între ejaculări.
- În epididim spermatozoizii desăvârșesc maturizarea morfologică și devin mobili.

Ductul deferent este un organ tubular cu lungimea de 30-40 cm și un diametru de 2 mm, este o continuare a cozii epididimului, partea sa distală se unește cu ductul veziculei seminale de aceeași parte și formează ductul ejaculator. Canalul deferent are lumen mai larg și perete mai gros, decât cel al canalului epididimar. În secțiune transversală el are lumen stelat datorită plicelor longitudinale. Peretele ductului este constituit din trei tunici – mucoasă, musculară și adventice. *Mucoasă* este formată din epiteliu prismatic pseudostratificat și o lamă proprie, bogată în fibre elastice care și determină formarea plicilor longitudinale. Celulele epitelului sunt mai mici, iar stereociliile lor sunt distribuiți neregulat și mai puțini numeroși decât în epididim. *Tunica musculară* este formată din miocite netede, dispuse în trei straturi: intern – longitudinal, mediu – circular și extern – longitudinal.

Adventicea este formată din țesut conjunctiv fibros lax, bogat în fibre elastice, vase și nervi.

Capătul distal al canalului se dilată formând *ampula* canalului deferent. Celulele epitelului la acest nivel sunt clare și conțin granule de secreție. Mucoasa formează plici adânci și ramificate similare cu cele de la nivelul veziculelor seminale. Tunica musculară aici este mai subțire și mai puțin ordonată. Canalul deferent continuă cu *canalul ejaculator*.

Canalul ejaculator începe de la confluența canalelor deferent și a veziculei seminale, străbate prostata și se deschide în segmentul prostatic al uretrei, are lungime de 1,5-2,5 cm și diametru de 0,2 mm. Mucoasa formează numeroase plici, este tapetată cu un epiteliu pseudostratificat, care continuă distal cu epitelul de tranziție a uretrei. Celulele epitelului posedă activitate secretoare. Lama proprie a mucoasei conține numeroase vene anastomozate, care comunică cu țesutul erectil al corpului spongios a penisului. Tunica musculară dispăre la nivel de prostată, iar tunica externă este formată de adventice, bogat vascularizată.

Glandele anexe

Glandele anexe ale sistemului reproductiv masculin sunt veziculele seminale, prostată și glandele bulbo-uretrale.

Veziculele seminale – glande perechi, localizate de-a lungul porțiunii terminale a ductelor deferente în locul deschiderii lor în canalul ejaculator. Ductul lor excretor fuzionează cu ductul deferent. Sunt glande tubulare simple cu lungimea de 15 cm și puternic încolăcite. Peretele veziculelor seminale este constituit din trei tunici: *tunica mucoasă*, *tunica musculară* și *tunica adventițială*.

Tunica mucoasă formează numeroase plici primare, care se ramifică în plici secundare și terțiare, care frecvent anastomozează una cu alta. Astfel iau naștere numeroase cavități de diferite dimensiuni separate una de alta prin pereți subțiri și ramificați. Toate aceste cavități comunică cu lumina largă a veziculei seminale. Acest aspect plicaturat formează o suprafață mare de secreție. Epiteliul tunicii mucoase este pseudostratificat cubic sau cilindric, conține două tipuri de celule: principale și bazale. Celulele principale sunt celule cubice sau prismatice, conțin numeroase mitocondrii, complex Golgi și reticul endoplasmatic rugos bine dezvoltate, granule de secreție, incluziuni de lipofuscină. Pigmentul apare la pubertate și cantitatea lui crește odată cu înaintarea în vârstă. Celulele bazale sunt puține, au dimensiuni mici, organite slab dezvoltate și sunt considerate celule de rezervă. Lama proprie a tunicii mucoase din țesut conjunctiv lax bogat în fibre elastice formează axul plicilor.

Tunica musculară este subțire, formată din miocite netede amplasate în două straturi: intern – circular și extern – longitudinal, contracția cărora expulzează secretul în momentul ejaculării.

Adventicea este formată dintr-un strat subțire de țesut conjunctiv fibros lax. Activitatea veziculelor seminale este controlată de testosteron. Ele se dezvoltă la pubertate și se atrofiază la bătrânețe. Veziculele seminale secretă un lichid gălbui, vâscos, care conține globuline, prostaglandine, zinc, este bogat în fructoză și vitamina C, asigură nutriția și motilitatea spermatozoizilor, constituie 80% din volumul lichidului seminal (sperma).

Prostata

Prostata este un organ musculo-glandular, localizat la baza vezicii urinare în jurul porțiunii proximale a uretrei. Este formată din *stromă* și *parenchim*.

Stroma este formată dintr-o capsulă musculo-fibroasă, care acoperă

glanda și trimite septuri conjunctivo-musculare ce împart parenchimul glandei în 30-50 lobuli glandulari bine delimitați.

Parenchimul prostatei constă din trei grupuri de glande compuse tubulo-alveolare, de dimensiuni diferite, aranjate concentric în jurul uretrei:

- Grupul central este localizat în lama proprie a uretrei – *glandele periuretrale*. Este format din glande mici, a căror canale foarte scurte se deschid în lumenul uretrei.
- Grupul zonei de tranziție situat exterior de primul grup, în submucoasa uretrei, format din glande de dimensiuni medii, canalele cărora au un traiect arcuat și se deschid pe marginile posterioare ale sinusurilor uretrale – *glandele intermediare*. La bărbați cu vârsta peste 40 ani deseori dau naștere adenomului și cancerului de prostată.
- Grupul periferic conține aproximativ 70% din toate glandele și produce cea mai mare cantitate de secreție – *glandele proprii ale prostatei*, formează masa principală a organului.

Porțiunile terminale secretorii a glandelor sunt tapetate cu un epiteliu pseudostratificat prismatic. Citoplasma celulelor prismatice conține numeroase granule de secreție, în majoritate de natură lipidică, granule de pigment și multe enzime, printre care cea mai activă este fosfataza acidă. Printre celulele prismatice se află celule mici de o formă triunghiulară, sunt elemente cambiale. În alveolele glandelor, odată cu înaintarea în vârstă, se întâlnesc mici calculi, formați prin condensarea produsului de secreție și numiți *calcosferiți* sau *nisip prostatic*.

Ducturile excretorii sunt tapetate cu epiteliu unistratificat prismatic. Extremitățile distale formează dilatări ampulare tapetate cu epiteliu prismatic anizomorf, care în porțiunea terminală trece în uroteliu.

Secreția prostatei este un lichid opalescent ce conține proteine, lipide, acid citric, fosfatază acidă, zinc și este eliminată în momentul ejaculării. Prostata este un organ hormono-dependent, este prezentă la naștere, dar se dezvoltă intens la pubertate sub influența testosteronului. În lipsa testosteronului se atrofiază.

Glandele bulbo-uretrale (glandele Cowper) sunt două glande compuse, tubulo-alveolare, mici, localizate în vecinătatea uretrei membranoase. Porțiunile secretorii sunt tapetate cu epiteliu simplu cubic sau prismatic cu celule clare ce elaborează un produs mucos. Ducturile excretorii sunt tapetate cu epiteliu unistratificat cubic cu caracter secretor. Glandele sunt înconjurate de stromă conjunctivă cu fibre elastice și miocite netede, contracția cărora contribuie la expulzarea secretului în momentul ejacu-

lării. Secretul mucos al glandelor bulbo-uretrale drenat în uretră în timpul erecției, are rol lubrifiant.

Penisul

Penisul este organ cu funcție dublă: de excreție a urinei și de însămânțare – eliminare a lichidului spermatic în căile genitale feminine (organ copulator).

Penisul este format din trei corpi de țesut erectil: doi *corpi cavernoși*, dispuși unul lângă altul în partea dorsală și un al treilea, numit *corp spongios*, care învelește de jur împrejur uretra.

Corpul spongios la extremitatea distală formează o dilatare numită *gland*, iar la extremitatea proximală – *bulbul penisului*.

Țesutul erectil al corpilor penisului este alcătuit din numeroase spații vasculare largi, cu lumen neregulat, tapetate cu endoteliu și înconjurare de celule musculare netede.

Trabeculii dintre lacunele sanguine conțin numeroase fibre elastice și puține miocite netede. Fiecare corp erectil este acoperit cu o teacă din țesut conjunctiv dens – tunica *albuginee*, formată din fibre de colagen dispuse într-un strat intern circular și un strat extern longitudinal, însoțite de fibre elastice. La nivelul glandului albuginea lipsește. Umplerea cu sânge a corpilor erectili în timpul erecției asigură rigiditatea penisului. Odată cu înaintarea în vârstă, în corpii cavernoși crește numărul de fibre de colagen și se reduc celulele musculare netede și fibrele elastice. Pielea care acoperă penisul este subțire și pigmentată, cu glande sudoripare și sebacee, la rădăcina penisului conține și foliculi piloși. La nivelul glandului pielea formează o plică circulară, care acoperă glandul, numită *prepuțiu*. Suprafața glandului și cea internă a prepuțului conțin glande sebacee modificate – *glandele prepuțiale*.

Uretra

Uretra este constituită din porțiunea *prostatică*, porțiunea *membranoasă* (nivelul diafragmului pelvian) și porțiunea *peniană* (în cadrul corpului cavernos a penisului). Are tunica mucoasă bine dezvoltată tapetată cu uroteliu în porțiunea prostatică, cu epiteliu stratificat prismatic, apoi anizomorfe prismatic în porțiunile membranoasă și peniană și stratificat pavimentos în segmentul terminal. Lama proprie a mucoasei este bogată în fibre elastice, deține o rețea venoasă, care comunică cu spațiile corpului cavernos. Tunica musculară este bine dezvoltată doar în porțiunea prostatică și formată dintr-un strat intern longitudinal și unul extern circular de miocite netede, în rest ea fiind reprezentată de fascicule separate de miocite. La nivelul

porțiunii membranoase mucoasa este urmată de un strat de fibre musculare striate, care formează *sfincterul extern* a uretrei.

Embriogeneza sistemului genital masculin

Primordile gonadelor ambelor sexe apar în săptămâna a 6-a pe suprafața rinichiului primar. Epiteliul celomic proliferază și formează *pilierele (crestele) sexuale*, de la care pornesc cordoane celulare – *cordoanele sexuale*. Gonocitele primare din peretele sacului vitelin migrează în cordoanele sexuale. Mezenchimul separă cordoanele de la pilier și formează în jurul lor albuginea gonadei. Cordoanele sexuale se vor transforma în tuburi seminifere, epitelioците lor vor deveni celule de susținere. Către pubertate gonocitele devin spermatogonii. Celulele mezenchimale dintre tuburile seminifere vor da naștere celulelor interstițiale (endocrine). Canalele recte și rețeaua testiculară au originea tot din epiteliul cordoanelor sexuale. Epiteliul canalelor eferente, epididimare și deferente, la fel a veziculelor seminale și ducturilor ejaculatoare se dezvoltă din canalul mezonefrol. Epiteliul prostatei va rezulta din partea terminală a canalului mezonefrol încorporată în sinusul uro-genital.

Testiculul la copil. De la naștere până la pubertate tuburile seminifere sunt de fapt niște cordoane celulare mici, fiind compuse din două tipuri de celule: gonocite primare, care reprezintă celule germinale primordiale, precursorile spermatogoniilor și celulele de susținere, care sunt mai numeroase și prezintă un nucleu mic, neregulat și o citoplasmă cu limite slab vizualizate. Celulele interstițiale apar la făt, sunt abundente în luna a IV-a de dezvoltare intrauterină, ca urmare a secreției gonadotropinelor coriale, apoi dispar la naștere, luând aspectul de fibroblaste, pentru a reapărea la pubertate. În timpul adolescenței între 10 și 14 ani sub acțiunea gonadotropinelor hipofizare gonocitele se transformă în spermatogonii. Simultan și celulele Sertoli cresc în volum, cordoanele se transformă în tuburi seminifere cu lumen, celulele interstițiale devin distincte și încep să secrete hormoni androgeni, care induc apariția caracterelor sexuale secundare masculine, inclusiv creșterea glandelor sexuale anexe, care încep să funcționeze.

Testiculul la bătrâni. Odată cu înaintarea în vârstă parenchimul testiculului involuează, membrana bazală a tuburilor seminifere se îngroașă considerabil, în jurul tuburilor seminifere proliferază țesut conjunctiv, fapt ce duce la îngustarea lumenului tuburilor seminifere contorte cu reducerea semnificativă a spermatogenezei.

23. SISTEMUL GENITAL FEMININ

Sistemul genital (reproductiv) feminin prezintă totalitatea de organe, care îndeplinesc următoarele funcții:

- produc celulele sexuale feminine;
- asigură condiții necesare pentru fecundare;
- mențin produsul de concepție în uter în perioada sarcinii;
- asigură nașterea;
- asigură alăptarea copilului după nașterea lui;
- sintetizează hormoni sexuali feminini în timpul perioadei reproductive și în sarcină.

Sistemul genital feminin include:

- *organele genitale interne* (ovare, trompe uterine, uterul și vaginul);
- *organele genitale externe* (labiile majore, labiile minore, clitorisul);
- *glandele mamare* (sunt derivate ale pielii, dar legate funcțional de reproducere);
- *placenta* (organ provizoriu, se formează și funcționează în perioada gestației).

Ovarele

Ovarele sunt organe perechi în care au loc atât formarea și maturizarea celulelor sexuale feminine, cât și producerea hormonilor sexuali feminini (estrogeni și progesteron). Sunt formațiuni ovoide atașate prin mezoovarium la ligamentele late. Ovarul este acoperit cu epiteliu de suprafață (mezoteliul ovarului), numit uneori "epiteliul germinal" (termen incorect, deoarece cândva se considera că acest țesut dă naștere celulelor germinale). Acest epiteliu este unistratificat pavimentos sau cubic, localizat pe o membrană bazală distinctă. Ultrastructural, celulele epitelului de suprafață prezintă numeroși microvili, vezicule de pinocitoză, organite de tip general, filamente intermediare de keratină organizate în fascicule, au un nucleu intens colorat. Celulele vecine realizează joncțiuni strânse, desmozomi. Se rupe local în timpul ovulației, după care ușor regenerează. Grație proprietății proliferative înalte, uneori prezintă sursa diferitor neoplazii ovariene.

Sub epiteliu se află *tunica albuginea* din țesut conjunctiv dens cu fibre de colagen orientate paralel cu suprafața.

În ovar deosebim *substanța corticală* (situată la periferie) și *substanța medulară* (situată central) fără o limită clară între aceste zone.

Substanța medulară – este formată din țesut conjunctiv fibros lax, bogat în fibre elastice cu numeroase vase sanguine mari, vase limfatice. În apropierea hilului se mai pot observa și câteva celule musculare netede, iar în unele ovare și prezența unor cordoane celulare, numite rețea ovariană, care reprezintă vestigiile embrionare.

Substanța corticală. Stroma substanței corticale este constituită din țesut conjunctiv fibros dens neordonat, cu fibre fine de colagen și reticulare, numeroase fibrocite. Atât celulele, cât și fibrele sunt dispuse dezordonat, realizând astfel aspecte particulare de “vârtejuri”.

Parenchimul substanței corticale este alcătuit din totalitatea foliculilor ovarieni și derivatele acestora (corpi galbeni, corpi albi și foliculi atretici). Foliculii ovarieni au formă sferică sau ovalară și dimensiuni care variază în raport cu stadiul lor de dezvoltare. Dezvoltarea foliculilor ovarieni începe în perioada fetală și continuă după naștere, fiind mai pregnantă, însă, în timpul perioadei reproductive (de la 11-14 ani până la 45-50 ani).

Deosebim în ovare foliculi *primordiali*, *primari*, *secundari* și foliculi *terțiar*.

Foliculii primordiali sunt cei mai numeroși, dispuși în substanța corticală imediat sub tunica albuginee. La fetița nou-născută substanța corticală conține cca 400000 de foliculi primordiali în ambele ovare. Din acest număr considerabil de foliculi în perioada de reproducere activă, care durează de la pubertate până la menopauză (30-35 ani), lunar se va matura câte un singur folicul. Aceasta înseamnă că numai circa 300-400 foliculi vor evolua și vor forma gameți feminini, iar restul vor degenera. Fiecare folicul primordial este format dintr-un *ovocit de ordinul I* (cu garnitură diploidă de cromozomi) înconjurat de câteva (7-10) celule plate, dispuse într-un singur rând pe membrana bazală, numite *celule foliculare*. Nucleul ovocitului este mare, eucromatic, situat excentric. Citoplasmă conține mitocondrii, reticul endoplasmatic rugos bine dezvoltat, complex Golgi. Celulele foliculare formează joncțiuni cu ovocitul.

Foliculii primari. Foliculul primar are dimensiuni mai mari decât cel primordial și reprezintă foliculul la începutul creșterii lui. Trecerea de la foliculul primordial spre foliculul primar intervine după pubertate cu mo-

dificări ale ovocitului, celulelor foliculare și țesutului conjunctiv din jur. Primele semne morfologice ale evoluției lor constă în modificarea aspectului celulelor foliculare, care devin la început cubice, apoi formează în jurul ovocitului 2-3 rânduri, dar și creșterea dimensiunilor ovocitului. Celulele foliculare se mai numesc și *celule granuloase*. Ele conțin nucleu hiperrom, citoplasmă relativ redusă, cu organite de tip general bine dezvoltate, incluziuni de lipide și numeroase granule. Celulele stromale din jurul foliculului se condensează – începe formarea tecii foliculare. *Ovocitul de ordinul I* crește în dimensiuni, dar nucleul lui rămâne în stadiul de diptoten al profazei primei diviziuni meiotice. În citoplasmă crește numărul de mitocondrii, reticul endoplasmatic rugos și neted, complex Golgi, polizomi. Plasmalema emite spre celulele foliculare prelungiri digitiforme (microvili) scurte și egale. Între ovocit și celulele foliculare apare o zonă intens acidofilă, numită *zona pelucidă*. Ea prezintă substanța intercelulară bogată în glicoproteine neutre, cu structură de gel, elaborată de celulele foliculare și de ovocit.

Foliculul secundar. Foliculii primari, selectați pentru maturare, cresc la începutul fiecărui ciclu ovariano-uterin, celulele granuloase proliferază rapid și se dispun deja în 6-10 rânduri. Între ele apar mici spații cu lichid – *lichidul folicular*. El reprezintă un transudat al plasmii, bogat în acid hialuronic, factori de creștere, hormoni steroizi. Treptat spațiile ocupate de lichidul folicular confluează și formează *cavitatea foliculară sau antrul*. În citoplasma ovocitului crește treptat numărul de organite și incluziuni, în zona periferică a citoplasmei apar granulele corticale, care vor participa la formarea membranei de fecundare. Zona pelucidă se îngroașă, în ea pătrund microvilozitățile ovocitului care contactează cu prelungirile celulelor foliculare. Teaca foliculară este bine dezvoltată și se diferențiază într-un strat intern, bogat vascularizat, cu numeroase celule secretoare de hormoni estrogeni, numită *teaca internă* și un strat extern fibros, cu celule fuziforme, numită *teaca externă*, care continuă fără limite cu stroma din jur.

Foliculul terțial (veziculos, matur, de Graaf). Foliculul terțiar este deplin format între ziua a 10-14-a a ciclului ovariano-uterin. Astfel, foliculul de 1 mm în diametru în prima zi a ciclului ajunge la 15-20 mm în ziua a 14-a. La femeie, de regulă, în decursul unui ciclu doar unul din foliculii secundari devine dominant și se maturizează, ceilalți sunt supuși involuției. Procesul are loc în fiecare lună alternativ în unul din ovare. Foliculul matur arată ca o veziculă mare, ocupă toată grosimea substanței corticale a

ovarului și proemină pe suprafața ovarului, formând o zonă palidă numită *stigmă*, în care atât tunica albuginee, cât și teaca foliculului sunt foarte subțiate. Cavitățile antrale cu lichid folicular este mare, celulele granuloase formează doar 2-3 rânduri la peretele antrumului, activitatea lor proliferativă se stopează. Lichidul folicular conține estradiol, concentrația cărui depășește de 1000 de ori nivelul lui în sânge. Ovocitul de ordinul I, înconjurat de zona pelucidă, este deplasat la polul foliculului orientat spre albuginea ovarului într-o peninsulă de celule granuloase, care poartă numirea de *disc proliger* (cumulus ooforus). Celulele discului proliger, care înconjoară nemijlocit zona pelucidă, devin cilindrice, se dispun radial și formează *coroana radiată*. Teaca foliculului atinge apogeul dezvoltării sale. Celulele tecii interne au formă poligonală, cu nucleu oval lucid, citoplasma conține reticul endoplasmatic neted bine dezvoltat, o cantitate moderată de reticul endoplasmatic rugos, mitocondrii, incluziuni de lipide. Ele secretă androstendion, care sub acțiunea aromatazei din celulele foliculare este transformat în estrogeni, o parte din care sunt eliminați în sânge. Celulele tecii externe sunt fuziforme, obțin trăsături de miofibroblaste, contracția cărora contribuie la ovulație și asigură colabarea ulterioară a foliculului.

Creșterea și maturarea foliculului în ovar este reglată de hormonul foliculostimulant al adenohipofizei, secreția hormonilor – de hormonul luteinizant. Întreg procesul, de la foliculul primordial până la cel matur, durează 90 zile.

În ziua a 14-a a ciclului ovariano-uterin, pe fondalul creșterii bruște a concentrației de hormon luteinizant, se produce ovulația.

Ovulația. Ovulația prezintă un proces complex prin care foliculul matur se rupe (proces numit dehiscență) și ovocitul deja de ordinul II (vezi ovogeneza), înconjurat de zona pelucidă și coroana radiată, împreună cu lichidul folicular, este eliminat în cavitatea peritoneală. Ruperea peretelui foliculului și a tunicii albuginee are loc în urma creșterii presiunii lichidului folicular, eliberării locale a unui șir de substanțe active – histamină, prostaglandine, colagenază, contracției miofibroblastelor tecii externe, apoptozei unor celule din zona stimei. În preajma ovulației se desăvârșește prima diviziune a meiozei cu formarea ovocitului de ordinul II și a unui corp reduțional mic – *corp polar*. Ovocitul intră imediat în a doua diviziune a meiozei și se stopează în metafază. Fimbrilele trompelor uterine aduc ovocitul, cu celulele foliculare care-l însoțesc, în ampula trompei unde poate fi fecundat. Dacă timp de 24 ore fertilizarea nu a avut loc, ovocitul

moare, reziduurile sunt fagocitate. În majoritatea cazurilor, într-un ciclu este eliberat un singur ovocit, rar două și excepțional trei.

În unele cazuri ovocitul nu este eliminat din foliculul matur, asemenea cicluri se numesc anovulatorii. Uneori pot avea loc și ovulații spontane, ele pot fi produse de unele medicamente, de stres, la oprirea bruscă a administrării contraceptivelor ș.a.

Aspectul substanței corticale a ovarului diferă în raport cu vârsta și starea funcțională a organului. Până la pubertate printre elementele conjunctive ale stromei se pot observa numai foliculi primordiali în număr extrem de mare, iar în ovarul matur apar numeroși foliculi la diferite etape de evoluție sau de atrezie (involuție), corpi galbeni și corpi albi. În menopauză foliculii regresează numeric, se întâlnesc puțini foliculi evolutivi, dar mulți foliculi atretici și corpi albi.

Corpul galben. După eliminarea ovocitului, înconjurat de zona pelucidă și coroana radiată, din foliculul matur rămân stratul granulos și tecile conjunctive, care sub influența stimuloare a hormonului luteinizant se vor transforma într-o glandă endocrină provizorie, numită *corp galben*, care v-a secreta progesteronul.

Evoluția corpului galben este condiționată de soarta ovocitului. Dacă el nu v-a fi fecundat, se va dezvolta un *corp galben menstrual* (progestativ), care funcționează activ încă două săptămâni, apoi secreția progesteronului încetează, iar el degenerază și este înlocuit cu țesut conjunctiv. Asemenea cicatrice se numește *corp alb*. Dacă ovocitul este fecundat, corpul galben își continuă dezvoltarea și activitatea, se va numi *corp galben de sarcină* (sau *gestativ*), care funcționează 5-6 luni, după care degenerază și devine corp alb. Până la finele gestației funcția lui endocrină este preluată de placentă. Dezvoltarea corpului galben de sarcină și activitatea lui sunt stimulate, de rând cu hormonul luteotrop al adenohipofizei, și de un hormon elaborat de placentă – *gonadotropina corială* sau placentară.

Atât corpul galben menstrual cât și cel gestativ sunt identici ca structură și funcție, deosebindu-se doar prin dimensiuni și durata existenței.

În dezvoltarea corpului galben convențional deosebim patru stadii:

1. Stadiul de proliferare și vascularizare. În urma dehiscentei foliculului matur în cavitatea lui rămân celulele granulozei, o parte din lichidul folicular și un cheag de sânge. Vasele din teaca internă pătrund în cavitate, antrenând celulele granulozei și tecii interne într-un proces de proliferare.

2. **Stadiul de metamorfoză glandulară.** Celulele granuloase, care până la ovulație au secretat proteine, sub acțiunea hormonului luteinizant suportă o metamorfoză – se transformă în celule secretoare de steroizi și se vor numi *luteocite* (celule ale corpului galben). Luteocitele au formă poligonală sau ovală, sunt mari, palide și formează majoritatea celulelor din corpul galben. În citoplasmă conțin numeroase mitocondrii, lizozomi, reticul endoplasmatic neted și complex Golgi bine dezvoltate, numeroase enzime, acid ascorbic, colesterol, incluziuni de lipide și lipocromi, care conferă culoare galbenă întregii formațiuni (de unde și denumirea acesteia). Aceste celule secretă progesteronul. Celulele tecii foliculare la fel suportă metamorfoză, dar spre deosebire de luteocitele din granuloză sunt mai mici și mai intens colorate, se dispun la periferia corpului galben, posedă o citoplasmă încărcată cu incluziuni de lipide. Sunt numite *luteocite tecale*. Teaca externă a foliculilor rămâne în jurul corpului galben ca o membrană conjunctivă densă și bine vascularizată.
3. **Stadiul florid** se caracterizează prin eliberarea activă de către luteocite a progesteronului, care pregătește uterul pentru implantare și asigură menținerea sarcinii. Luteocitele tecale continuă să secrete în cantități mici estrogeni, androgeni, iar în caz de sarcină și a unui hormon polipeptidic, numit relaxină, care, probabil, inhibă contracția musculaturii uterine în timpul sarcinii.
4. **Stadiul de involuție.** Dacă ovocitul nu a fost fecundat corpul galben persistă aproximativ 14 zile, după care secreția progesteronului încetează și survine involuția. Celulele se încarcă cu lipide, apoi degenerază, rezultând o cicatrice – corpul alb, care persistă câteva luni. Corpul galben de gestație funcționează aproximativ 6 luni, după care involuează și în locul lui se formează un corp alb ce persistă toată viața.

Corpul alb prezintă o cicatrice din țesut conjunctiv, care se formează în locul corpului galben. Celulele parenchimului sunt înlocuite cu țesut conjunctiv dens cu fascicule groase de fibre de collagen și puține fibrocite. Majoritatea capilarelor se obliterează și dispar.

Foliculul atretici. La începutul fiecărui ciclu ovariano-uterin încep să se dezvolte un grup de foliculi, dar numai unul din ei se va transforma în foliculul matur, restul suferă un proces degenerativ denumit *atrezie folicu-*

lară. Atrezia poate surveni la orice etapă de dezvoltare a foliculilor, este mai intensă imediat după naștere, dar și în timpul pubertății și al sarcinii. Atrezia se manifestă prin încetarea mitozelor în celulele granuloase, separarea lor de membrana bazală și moartea ovocitului. Reziduurile celulare sunt fagocitate și înlocuite cu țesut fibros. Însă în foliculul degenerat un timp persistă zona pelucidă, prin ce acești foliculi pot fi recunoscuți la microscop. Treptat foliculii atretici sunt înlocuiți cu țesutul conjunctiv al stromei ovarului. În atrezia foliculilor antrali și terțiari celulele endocrine ale tecii interne persistă și delimitează o cavitate, formând foliculii atretici chistici care își păstrează capacitatea de a elabora estrogeni, determinând hiperestrogenismul manifestat în special prin hemoragii uterine.

Ovogeneza

Ovogeneza este procesul de formare a celulelor sexuale feminine, care începe în perioada embrionară și se termină în menopauză.

În ovogeneză deosebim 3 perioade: *de înmulțire, de creștere și de maturare*.

Perioada de înmulțire are loc în ovar în perioada fetală, unde ovogoniile, provenite din gonocitele primare se înmulțesc mitotic până în luna a 6-a de dezvoltare intrauterină. Către momentul nașterii în fiecare ovar se conțin cca 400000 ovogonii încadrate în foliculi primordiali. Se vor maturiza, însă, cca 400 din ele, restul sunt supuse apoptozei.

Perioada de creștere. Ovogoniile intră în perioada de creștere lentă, se pregătesc pentru prima diviziune a meiozei și rămân în profază timp de 14-50 ani. Acești precursori a celulelor sexuale feminine se numesc ovocite de ordinul I. Odată cu maturizarea sexuală, rând pe rând, grupuri de ovocite, ciclic, sub influența hormonului foliculostimulant al adenohipofizei își vor continua creșterea, dar într-o manieră rapidă.

Durata perioadei de creștere pentru unii foliculi este de zeci de ani, timp în care ovocitele pot fi supuse acțiunii diferitor factori nocivi, deci, cu cât este mai înaintată vârsta viitoarei mame, cu atât este mai mare riscul nașterii copiilor cu diferite anomalii.

Perioada de maturare. Hormonul luteinizant, eliberat în cantități mari către mijlocul ciclului ovariano-uterin, induce nu numai ovulația, dar și asigură intrarea ovocitului în perioada de maturare, ca rezultat a stopării secreției de către celulele foliculare a unui factor inhibitor a meiozei. Cu câteva ore înainte de ovulație sau chiar în momentul ovulației are loc finisarea primei diviziuni a meiozei, diviziune reduțională, în rezultatul

căreia se formează două celule inegale ca mărime: un *ovocit de ordinul II* și un *corp polar*, care rămâne între zona pelucidă și plasmalema ovocitului. Fiecare conține câte un set haploid de cromozomi bivalenți și o cantitate dublă de ADN.

În momentul fecundării ovocitul desăvârșește a doua diviziune a meiozei (diviziune euațională), în rezultatul căreia se formează *ovulul* și al doilea corp polar, ambii cu un set haploid de cromozomi și cu o cantitate de ADN redusă la jumătate.

Dosebiri între ovogeneză și spermatogeneză:

- Ovogeneza și spermatogeneza debutează la pubertate. Ovogeneza decurge ciclic până la menopauză, după care încetează complet, pe când spermatogeneza decurge permanent până la bătrânețe.
- Ovogoniile continuă să se dividă mitotic până în luna a 6-a de dezvoltare intrauterină, după care intră în diplotenul profazei primei diviziuni a meiozei și se stopează până la pubertate, pe când spermatogoniile își păstrează capacitatea de a se divide mitotic de la pubertate până la bătrânețe.
- În ovogeneză este foarte lungă perioada de creștere, în spermatogeneză – câteva zile.
- La femeie dintr-un ovocit de ordinul I se va dezvolta un singur ovul, celelalte trei celule (corpi polari) rezultate din cele două diviziuni de maturare sunt elemente nefuncționale, în timp ce la bărbat din fiecare spermocit de ordinul I se formează patru spermatozoizi, apti de fecundare.
- A doua diviziune a perioadei de maturare în ovogeneză are loc numai în caz de fecundare.
- În ovogeneză lipsește ultima, a patra perioadă – de formare, caracteristică spermatogenezei.

Trompele uterine

Trompa uterină (oviduct sau trompa Fallope) este un organ pereche, ce se întinde de la uter până la ovar. Are o lungime de 12-15 cm și 1 cm în diametru. Peretele trompei se îngroașă progresiv la apropiere de uter, în timp ce lumenul se îngustează.

Trompa uterină recepționează ovocitul de ordinul II, asigură condiții necesare pentru deplasarea spermatozoizilor spre ovocit, crează mediul favorabil pentru fecundarea ovocitului, propulsează conceptul în cavitatea uterului.

Peretele trompei uterine este format din trei tunici: *mucoasă*, *musculară* și *seroasă*.

Tunica mucoasă formează plici longitudinale, numărul cărora se reduce pe măsură apropierii de uter. Epiteliul mucoasei este unistratificat prismatic cu *celule ciliate* și *celule secretorii*. Celulele ciliate deplasează secretul din trompă în direcția uterului. Sunt celule cu un nucleu oval, situat la baza celulei și citoplasmă slab bazofilă. Celulele secretorii au citoplasma palidă, conțin granule de glicogen și glicoproteine, secreția lor prezintă mediu nutritiv pentru spermatozoizi pe parcursul deplasării lor prin trompă cât și pentru concept. Hormonii steroizi, în special progesteronul, stimulează mișcările cililor, favorizând astfel deplasarea conceptului.

Membrana bazală a epitelului este urmată de lama proprie a tunicii mucoase din țesut conjunctiv lax bine vascularizat, conține fibroblaste, fibroците, limfocite, plasmocite, fibre de colagen și reticulare.

Tunica musculară este formată din două straturi: *intern*, slab dezvoltat, format din miocite netede dispuse circular și *extern*, bine dezvoltat, format din fascicule de miocite dispuse longitudinal. Conracțiunile peristaltice ale mușchiului asigură deplasarea conceptului spre cavitatea uterului.

Tunica seroasă este formată de foiața viscerală a peritoneului din țesut conjunctiv fibros lax acoperit cu mezoteliu.

Uterul

Uterul este organ cavitatar unic, situat în cavitatea bazinului și format din corp și col (cervix). Corpul în partea superioară continue bilateral cu trompele uterine, în partea inferioară cu colul uterin, care proemină în vagin. Cavitatea uterului continuă cu canalul cervical și lumenul trompelor.

Rolul uterului: găzduște conceptul, îl fixează și stabilește relații vasculare necesare dezvoltării embrionului – fătului, asigură nașterea.

Dimensiunile uterului sunt 7x4x2,5 cm, dar variază în funcție de vârstă, cresc substanțial în sarcină.

Peretele uterului este alcătuit din trei tunici: internă – *endometru* (tunica mucoasă), medie – *miometru* (tunica musculară) și externă – *perimetru* (tunica seroasă).

Endometrul servește pentru implantarea conceptului și pentru formarea porțiunii materne a placentei. La femeie în perioada reproductivă endometrul este format din *epiteliu* și *lama proprie* a mucoasei, constituită din două straturi – *funcțional*, situat sub epiteliu și *bazal* (profund). Stratul funcțional deține *glandele uterine*.

Epiteliul de acoperire este unistratificat prismatic, format din celule ciliate și secretorii. Celulele ciliate sunt columnare înguste, răspândite peste tot epiteliul, se întâlnesc și în istmul glandelor. Celulele secretorii, sunt voluminoase și intercalate printre celulele ciliate, au citoplasmă bazofilă în faza de repaus și palidă în faza secretorie, când la polul apical se acumulează numeroase granule de secreție. Citoplasma conține organite de tip general bine dezvoltate.

Lama proprie este bogată în celule – fibroblaste, macrofage, neutrofile, mastocite, limfocite, conține fibre reticulare, foarte puține fibre de colagen și numeroase vase sanguine și limfatice. Substanța fundamentală este abundentă și conține o cantitate mare de glicozaminoglicani. În stratul funcțional sunt situate glandele uterine, doar fundurile lor ating stratul bazal. Sunt glande simple, tubulare, neramificate, aspectul microscopic al lor variază în funcție de faza ciclului ovariano-uterin. Epiteliul glandular este asemănător cu epiteliul de suprafață, doar că conține și celule bazale, celulele ciliate se întâlnesc rar. Celulele epiteliale din glande au nucleei situați la polul bazal. Celulele bazale sunt nediferențiate și servesc ca sursă de regenerare în faza postmenstruală. Mitoze pot fi observate de-a lungul întregii glande.

Stratul funcțional ocupă aproximativ două treimi din grosimea endometrului, suportă modificări esențiale pe parcursul ciclului, se descuamă și se elimină în faza menstruală. Este sensibil la acțiunea hormonilor ovarieni. Se alimentează din arterele spiralate ale uterului.

Stratul bazal formează treimea profundă a endometrului, din același țesut conjunctiv fibros lax și care deține fundul glandelor. Acest strat asigură regenerarea endometrului după descuamare. Este mai puțin sensibil la acțiunea hormonilor.

Modificările structurale și funcționale ale endometrului sunt dependente de activitatea secretorie a ovarului. Până la pubertate endometrul este subțire, lipsit de glande, epiteliul lui este unistratificat cubic. Către pubertate celulele epitelului devin înalte, încep să se dezvolte glandele. Odată cu pubertatea (11-15 ani) și până la menopauză (45-50 ani) mucoasa uterină suferă modificări ciclice lunare, ca răspuns la variațiile ritmice ale secreției hormonilor ovarieni. După menopauză, ca urmare a diminuării sau lipsei hormonilor ovarieni, endometrul se atrofiază, celulele epitelului devin mici, cubice, glandele – înguste, uneori cu dilatări chistice.

Miometrul este format din țesut muscular neted, în care fasciculele

groase de miocite, separate cu septuri fine de țesut conjunctiv, formează o rețea. În miometru deosebim trei straturi: *submucos*, *vascular* și *supravascular*. Straturile submucos și supravascular sunt subțiri și conțin miocite netede, dispuse longitudinal și oblic. Stratul vascular este cel mai bine dezvoltat, este format dintr-o rețea plexiformă de miocite netede, conține vase sanguine mari, lipsite de adventice, media lor continuându-se cu musculatura uterină. O astfel de organizare structurală previne hemoragiile. Țesutul conjunctiv dintre fasciculele de miocite este bogat în fibre de colagen, fibroblaste, macrofage, mastocite, și fibre reticulare. Fibre elastice se întâlnesc doar în stratul periferic ale miometrului.

Creșterea în volum a uterului în sarcină este determinată de creșterea dimensiunilor (hipertrofia) miocitelor, dar și de creșterea lor numerică (hiperplazia), datorită mitozelor cât și diferențierea celulelor conjunctive tinere în miocite. La aceasta se adaugă și o sporire a matricei conjunctive, celulele musculare netede capabile să sintetizeze colagen ca răspuns la stimularea estrogenică. După naștere miocitele netede revin la dimensiunile lor normale, o parte din ele sunt supuse apoptozei, surplusul de țesut fibros este degradat de enzimele lizozomale elaborate de macrofage, fibroblaste și miocite.

Tunica musculară a cervixului conține un număr variabil de celule musculare netede, dar este bogată în fibre de colagen și elastice.

Menținerea volumului normal și diferențierea celulelor miometrului este reglată de estrogenii produși de ovar. În lipsa lor miometrul se atrofiază.

Perimetrul este format din peritoneu, care acoperă fața posterioară și o parte din fața anterioară a corpului uterin, în rest el este reprezentat de adventice.

Colul uterin este partea uterului, care proemină în vagin. Mucoasa cervicală subțire manifestă modificări ciclice slabe, formează plici și invaginații a epitelului în lama proprie, dând naștere la cca 100 glande cervicale. Are o grosime de 2-3 mm și conține un epiteliu cilindric înalt, format predominant din *celule secretorii*, dar și puține *celule ciliate*. Celulele secretorii au nucleii situați bazal și numeroase granule de secreție cu mucus la polul apical. Lumenul colului uterin se numește *canal cervical*. El este plin cu mucus – o soluție concentrată de glicoproteine, bogate în carbohidrați, lanțurile cărora înainte de ovulație sunt dispuse paralel axului lung al colului uterin, formând pasaje pentru spermatozoizi. Sub acțiunea progesterono-

nului în faza luteală a ciclului ovariano-uterin glicoproteinele formează o rețea densă, care împiedică trecerea spermatozoizilor. Colul uterin participă și la menținerea locală a imunității. Mucoasa lui este sursa principală de imunoglobuline, în special IgA secretorie, elaborată de plasmocitele lamei proprii a tunicii mucoase și eliminată împreună cu mucusul de către celele glandelor cervicale.

Grație unor concentrații înalte de imunoglobuline în mucusul din canalul cervical majoritatea microbilor din vagin nu pătrund în cavitatea uterului, care rămâne „sterilă”. Apariția în mucus a anticorpilor față de spermatozoizii partenerului poate fi una din cauzele sterilității.

Porțiunea vaginală a colului este acoperită cu epiteliu pluristratificat pavimentos necornificat, cu celule bogate în glicogen. Tranziția dintre cele două tipuri de epiteliu ale colului este bruscă.

Eroziunile cervicale și inflamațiile cronice netratate pot genera modificări structurale cu apariția leucoplaziilor (zone de keratinizare a epiteliului) sau pot determina metaplazii a epiteliului de suprafață sau glandular. Toate aceste modificări predispun apariția cancerului.

Ciclul ovariano-uterin

La femeie, acest ciclu durează aproximativ 28 zile, prima zi a menstruației convențional este considerată începutul ciclului. În cadrul ciclului ovariano-uterin endometrul este supus unor modificări continue, conform cărora deosebim trei faze a ciclului: *menstruală*, *proliferativă* (sau *postmenstruală*) și *secretorie* (sau *premenstruală*).

Faza menstruală apare în lipsa fertilizării și implantării și durează 2-4 zile. Odată cu involuția corpului galben și încetarea secreției progesteronului în sânge, în uter are loc constricția arteriolelor spiralate cu ischemia (stoparea circulației) stratului funcțional al endometrului. Secreția glandelor încetează, lama proprie este invadată de leucocite. Ischemia conduce la necroza stratului funcțional al endometrului. Epiteliul de suprafață, țesutul conjunctiv al stratului funcțional împreună cu glandele din el și sângele care se revarsă din vasele necrotizate se detașează de la stratul bazal și sunt eliminate în exterior prin canalul cervical și vagin. Stratul bazal al endometrului cu fundul glandelor din el nu sunt afectate de aceste modificări. Spre sfârșitul fazei celulele epiteliale din fundul glandelor încep să prolifereze intens și să migreze pe suprafața dezgolită a stratului bazal restabilind epiteliul de suprafață. La fel proliferează și celulele stromei cu secreția componentelor matricei extracelulare. Din vasele sanguine preexistente prin

înmugurire se vor forma vase noi. Aceste modificări marchează începerea fazei proliferative.

Faza proliferativă durează 9-12 zile și se desfășoară între ziua a 5-a și a 14-15-a a ciclului ovariano-uterin. Concomitent în ovar are loc maturizarea unui nou folicul ovarian, care atinge stadiul de folicul matur la a 14-a zi a ciclului și culminează cu ovulația.

La începutul fazei endometrul are grosimea de 0,5-1 mm. Atât în epiteliul stratului bazal al endometrului, cât și în celulele lamei proprii se observă numeroase mitoze. Proliferarea se manifestă și la nivelul arterelor spiralate, care se extind până la porțiunea superficială a lamei proprii. Glandele uterine capătă un traiect aproape rectiliniu, lumenul este îngust, celulele epiteliale au dimensiuni mici dar încă nu secretă. Proliferarea continuă până la jumătatea ciclului și încetează la 24 ore după ovulație. La finalul fazei proliferative în glande apar semne secretorii, iar endometrul atinge grosimea de 2-3 mm, fiind stimulat de estrogenii elaborați de foliculii în creștere.

Faza secretorie se desfășoară între a 14-15-a zi și până la ziua a 28-a a ciclului ovariano-uterin (dacă nu a avut loc fertilizarea). În ovare după ovulație se formează corpul galben, care elaborează progesteronul. Uterul se caracterizează prin îngroșarea endometrului, datorită edemului lamei proprii și acumulării de secreție în glande. Glandele au dimensiuni mari, traiect sinuos, lumen larg și neregulat umplut cu secret. Celulele glandulare au nucleu localizat bazal, iar citoplasma lor conține numeroase vezicule de secreție și incluziuni de glicogen. Dacă sarcina nu survine corpul galben își încetează activitatea, nivelul de progesteron scade și începe următorul ciclu ovariano-uterin (faza lui menstruală).

În ciclurile anovulatorii nu se formează corpul galben și ca rezultat nu se sintetizează progesteron. În aceste condiții endometrul nu intră în faza secretorie, faza proliferativă continuă până la următoarul ciclu.

Vaginul

Vaginul este un organ tubular cu perete format din trei tunici: *mucoasă*, *musculară* și *adventice*.

Tunica mucoasă formează numeroase pliuri transversale și este formată din epiteliu și lama proprie. Epiteliul este pluristratificat pavimentos necornificat, conține 30-45 rânduri de celule aranjate în trei straturi: bazal, spinos (intermediar) și superficial. În stratul superficial celulele pot conține granule de keratohialină, dar nu se cornifică. În epiteliu se întâlnesc lim-

focite, celule Langerhans. Celulele epiteliale proliferază și se maturează sub acțiunea estrogenilor. Din acest motiv are grosime maximă în perioada preovulatorie, iar celulele superficiale sunt bogate în incluziuni de glicogen. Lactobacteriile metabolizează glicogenul în acid lactic și mențin aciditatea mediului vaginal (pH 4-5). Progesteronul inhibă maturarea epitelului vaginal și în aceste condiții la suprafață celulele au aspectul celor din stratul intermediar (după ovulație, în sarcină). În absența stimulului hormonal, epitelul devine atrofic. Lama proprie conține numeroase fibre elastice, plexuri venoase și limfatice, fibroblaste, limfocite și granulocite. Suprafața mucoasei este permanent umectată de secretul glandelor colului uterin.

Tunica musculară este formată din țesut muscular neted care formează două straturi slab delimitate: intern – circular, extern – longitudinal.

Adventicea este format din țesut conjunctiv care consolidează vaginul cu organele vecine. Conține numeroase vene, vase limfatice, nervi.

Organele genitale externe

Sunt reprezentate din *clitoris*, două *labii majore* și două *labii minore*. Labiile delimitează *vestibulul*. În vestibul se deschid uretra și două glande vestibulare mucoase majore – *glandele Bartholin*, dar și numeroase glande minore, toate cu secreție mucoasă.

Labiile minore prezintă pliuri cutanante acoperite pe ambele părți cu epiteliu stratificat cu un strat fin de celule keratinizate la suprafață. Miezul plicilor este format din țesut fibros bogat în fibre elastice. Pe ambele suprafețe dețin glande sebacee și sudoripare.

Labiile majore sunt pliuri ale pielii, dermul căreia este bogat în țesut adipos, conține un strat fin de țesut muscular neted. Suprafața internă este similară cu a labiilor mici, suprafața externă conține foliculi piloși, numeroase glande sebacee și sudoripare cu secreție apocrină.

Clitorisul este format din doi *corpi erectili*, care se termină cu *glandul clitorisului*. Clitorisul este acoperit cu epiteliu stratificat pavimentos.

Labiile și clitorisul sunt dotate cu numeroase terminații nervoase senzitive.

Glanda mamară

Glanda mamară, organ par, reprezintă o glandă sudoripară modificată. Este prezentă la ambele sexe, însă doar la femeie crește rapid la pubertate, desăvârșindu-și dezvoltarea în timpul sarcinii. După naștere secretă laptele necesar pentru alimentarea nou-născutului. Astfel, structura glandei

mamare la femei variază semnificativ în diferite perioade ale vieții și este determinată de starea fundalului hormonal. Este o glandă alveolară compusă cu secreție apocrină.

Fiecare glandă este formată din 15-20 lobi, structurați ca glande independente, canalele lor se deschid la nivelul mamelonului. Stroma conjunctivă a glandei mamare are caracter diferit interlobular și intralobular. Stroma intralobulară este formată din țesut conjunctiv fibros lax bogat în celule, cu puține fibre de colagen, este sensibilă la hormonii ovarieni. Caracterul lax al stromei intralobulare permite distensia porțiunilor terminale secretorii în sarcină și lactație. Stroma interlobulară este formată din țesut conjunctiv fibros dens neordonat cu numeroase fibre groase de colagen și elastice. Țesutul adipos este prezent doar în septurile interlobare. Cantitatea de țesut adipos determină diferența dimensiunilor glandei mamare de la o persoană la alta.

Glanda mamară prezintă structură diferită în stare inactivă, în sarcină și în lactație.

După pubertate, în stare inactivă, ducturile excretoare sunt bine dezvoltate, iar porțiunile terminale secretorii (alveolele) lipsesc sau sunt slab dezvoltate, glanda este bogată în țesut adipos.

În sarcină se dezvoltă rapid ducturile intralobulare și alveolele glandulare. Cantitatea de țesut conjunctiv fibros lax și de adipocite relativ scade. La finele sarcinii procesele proliferative încetează. Volumul glandelor crește în urma hipertrofiei și acumulării în alveole a unui material secretor, bogat în proteine și sărac în lipide numit *colostru*. El se elimină primele zile după naștere.

După naștere (ziua a 2-a – 3-a) glanda mamară începe să secrete lapte. Majoritatea alveolelor se dilată, celulele lor pot fi cubice sau prizmatice – în dependență de faza de secreție. Celulele secretorii, numite și *lactocite* conțin reticul endoplasmatic rugos și neted bine dezvoltat, numeroși ribozomi liberi, număr moderat de mitocondrii, lizozomi, complex Golgi. Celulele dețin microvili la polul apical, interdigitații pe fețele laterale și infolduri ale plasmalemei bazale. Sunt legate între ele prin joncțiuni strânse.

O proteină a laptelui – cazcina este sintetizată în reticulul endoplasmatic rugos, împachetată în complexul Golgi și eliminată prin mecanism merocrin. Granulele secretorii conțin, la fel, lactoză și ioni de calciu. Lipidele sintetizate în reticulul endoplasmatic neted se contopesc în picături mari, care se deplasează în polul apical al celulei și se elimină prin mecanism

apocrin. Laptele prezintă o emulsie constituită din apă, săruri minerale, vitamine, imunoglobuline, 4% lipide, 1,5% proteine, 7% glucide (lactoză). Laptele din lumenul alveolelor este propulsat spre ductul excretor intralobular, apoi în cel interlobular, sinusul galactofor și eliminat prin canalul lactifer al mamelonului.

Ca și în alte glande de origine ectodermală, între celulele epiteliale din alveolă sau duct și membrana lor bazală se află un strat de celule mioepiteliale fuziforme sau stelate. Prin contracție sub acțiunea oxitocinei, eliberată în sânge din neurohipofiză, ele contribuie la propulsarea laptelui din alveole.

Țesutul conjunctiv (stroma) în glanda aflată în lactație apare relativ redus în urma creșterii volumului lobilor, din septuri rămân doar fine despărțituri, infiltrate cu limfocite, macrofage, eozinofile, neutrofile, plasmocite. Ultimele elaborează IgA, care prin citoplasma lactocitelor se elimină cu laptele, protejând copilul de infecții intestinale. În lapte pot fi întâlnite limfocitele T și B, neutrofile, numărul lor fiind mărit în special în primele două săptămâni după naștere. După terminarea lactației în epiteliu are loc autofagia granulelor de cazeină, lipidelor și organitelor. Multe celule degenează, porțiunile terminale secretorii se îngustează, iar numărul lor se micșorează, în timp ce țesutul conjunctivo-adipos devine abundent. Structura ducturilor nu se schimbă semnificativ.

Celulele stratului superficial al epiteliului stratificat prismatic a *ducturilor galactofore* mari prezintă microvili scurți pe suprafața apicală și numeroase interdigitații pe fețele laterale. Organitele citoplasmatică sunt relativ reduse. Fiecare duct lactifer corespunde unui lob al glandei mamele și continue cu o dilatare – *sinus lactifer* în care se acumulează laptele. Canalele de secreție intralobulare sunt tapetate cu epiteliu simplu cuboid, cele interlobulare – inițial cu epiteliu stratificat cubic, apoi prismatic. La nivelul sinusurilor lactifere epiteliul este stratificat pavimentos nekeratinizat. Ultima porțiune a ducturilor lactifere este tapetată cu epiteliu stratificat pavimentos keratinizat, care se continuă direct cu epidermul mamelonului.

Mamelonul este străbătut de ducturi excretorii, denumite și *canale galactofore*, ce se deschid în număr de 15-20 la suprafață. Pielea mamelonului este intens pigmentată, dermul formează papile înalte, conține numeroase fibre elastice și miocite netede, prin contracția cărora mamelonul devine prominent și se întărește. Pielea mamelonului conține numeroase terminații nervoase libere și corpusculi Meissner, localizați în papilele der-

mului. Corpusculii Vater-Pacini sunt localizați în dermul profund. Inervația senzorială a mamelonului și areolei mamare este importantă pentru inițierea reflexului alăptării cu eliminarea laptelui. Stimularea este de asemenea necesară pentru menținerea secreției de prolactină de către hipofiză și continuarea lactației. *Areola mamară* reprezintă zona cutanată pigmentată, situată în jurul mamelonului, conține glande arcolare și foliculi piloși.

Embriogeneza organelor reproductive feminine

Prima etapă de dezvoltare (etapa indiferentă) a gonadei feminine este comună cu cea a gonadei masculine.

După colonizarea creștelor germinale de pe suprafața mezonefrosului cu gonocitele primare, fenomen care are loc în săptămâna a cincea de dezvoltare intrauterină, apare o primă proliferare, cu formare de cordoane sexuale primare. Gonocitele primare sunt înconjurată de celule epiteliale turtite, provenite din epiteliul germinativ. Cordoanele sexuale primare se detașează de epiteliul germinativ, involuează și dispar, persistând după naștere sub formă de rete ovarii, în hilul ovarului. Urmează o proliferare secundară a epiteliului germinativ, care va invada mezenchimul sub forma unor cordoane epiteliale mai compacte, numite cordoanele Valentin și Pflüger. Cordoanele în curând se vor fragmenta în grupuri celulare ce conțin în interior gonocite înconjurată de celule epiteliale aplatizate. Începând cu luna a doua de viață intrauterină, după o etapă de proliferare mitotică, gonocitele devin ovogonii. Etapa de proliferare continuă până în luna a șasea de viață intrauterină. O parte din ovogonii vor deveni ovocite primare, iar altele vor degenera. La naștere ovogoniile dispar complet, iar ovarul va conține ovocite de ordinul I separate, fiecare înconjurat de un rând de celule foliculare plate formând astfel foliculii primordiali.

Căile genitale feminine se formează din canalele paramezonefrale (Müller). Din segmentele superioare a lor se formează trompele uterine, iar prin confluența mediană a segmentelor inferioare rezultă uterul și vaginul. La sexul feminin ducturile mezonefrale involuează, uneori pot persista resturi din ele ca vestigii embrionare.

Organele sistemului genital feminin ating nivelul deplin de dezvoltare la pubertate, când se stabilește activitatea lor ciclică (ciclul ovariano-uterin), dirijată pe cale hormonală și nervoasă. Perioada reproductivă se începe cu prima menstruație (*menarhe*) la vârsta de 9-14 ani, durează până la 45-55 ani cu stingerea activității ciclice – *menopauza*.

În menopauză ovarul încetează să elibereze ovocite și să secrețe hor-

moni. Ca urmare dispare menstruația. Histologic în ovar dispar foliculii în evoluție și corpii galbeni, apoi treptat rămâne constituit doar din țesut fibros. Producția de hormoni sexuali încetează, la început cea de progesteron, apoi și cea de estrogeni, care, însă, poate persista și după instalarea menopauzei. Descreșterea producției de estrogeni se răsfrânge asupra morfologiei și funcției organelor sistemului genital feminin, care treptat se atrofiază, secreția glandelor uterine și cervicale diminuează, epiteliul vaginal devine subțire și sensibil la infecții. După menopauză involuează și glanda mamară. Epiteliul secretor se atrofiază, persistând numai câteva ducturi excretorii, care deseori se dilată. Țesutul conjunctiv devine dens și omogen. În glanda mamară, grație unei sensibilități înalte la hormoni, uneori se dezvoltă procese patologice, dintre care cel mai grav este cancerul de sân, cu originea, de obicei, din epiteliul ducturilor. În prezent este cea mai frecventă neoplazie la femei.

Placenta

Corionul frondos al fătului împreună cu decidua bazală a endometriului formează *placenta* – organ temporar de mediere a relațiilor mamă-făt pe parcursul perioadei de gestație. În placentă sistemul sanguin al noului organism este strict izolat de sistemul sanguin matern prin bariera placentară, care totodată permite transferul spre făt de substanțe necesare pentru dezvoltare, iar în sens invers – a reziduurilor de metabolism. Atât timp, cât noul organism e găzduit de organismul matern, placenta își asumă în mod eficient funcțiile plămânilor, tubului digestiv, ficatului, rinichilor și altor organe.

Localizarea și structura. Placenta matură (începând cu luna a 5-a de dezvoltare) are formă discoidală cu diametrul de 150-200 mm, grosimea de 18-21 mm și greutatea în jurul a 500 g. Poziția ei raportată la peretele uterului poate varia de la un caz la altul. Patologice sunt variantele de obstrucție parțială sau totală a ostiului intern al colului uterin în *placenta praevia*, prin complicațiile hemoragice în trimestrul al 3-lea și la naștere.

Placenta e alcătuită dintr-o *porțiune fetală*, reprezentată de *placa corială* cu *vilozitățile coriale* și o *porțiune maternă*, la care se distinge *placa bazală* și *septurile placentare*; formațiunile indicate limitează în ansamblu spațiile *intervilare* cu sânge matern.

În raport cu cerințele noului organism, placenta își modifică în anumite limite structurile, parcurgând în evoluția sa stadiile de diferențiere, creștere, maturare și îmbătrânire.

Porțiunea fetală. Placa corială, care găzduiește ramificațiile inițiale ale venei și arterelor ombilicale, reprezintă o lamă de mezenchim ce aderă cu fața ei internă la mezenchimul amnionului, iar în exterior formează vilozitățile coriale. Inițial, acestea, în calitatea lor de *vilozități primare*, sunt constituite numai din sincițiotrofoblast și citotrofoblast; de curând însă, pătrunzând în interiorul lor mezenchimul, ele devin *vilozități secundare*, care, cu apariția în mezenchimul respectiv a vaselor sanguine, ele evoluând în *vilozități terțiare*. La placenta matură vilozitățile coriale sunt organizate în *lobi placentari*, constituiți dintr-o vilozitate-tulpină cu multiple arborizări terminale, suspendate în manieră de candelabru în spațiile intervilare cu sânge matern. Există și *arborizări de ancorare*, ce se înrădăcinesc în țesutul conjunctiv al deciduei bazale. Atât vilozitățile-tulpină cât și arborizările lor terminale au la exterior un strat de sincițiotrofoblast, urmat de citotrofoblast și miezul constituit din mezenchim extraembrionar cu vase sanguine.

Membrana celulară a sincițiotrofoblastului formează în exterior numeroase microvilozități și invaginări, ce indică intense activități de înglobare a diverselor substanțe din sângele matern. Citoplasma acestor complexe polinucleate dispune de un viguros și variat aparat de organite pentru activitățile de dezagregare și sinteză. Astfel sincițiotrofoblastul apare perfect echipat pentru transportul transplacentar, elaborarea de hormoni și proteine placentare, depozitarea de glicogen și alte funcții de importanță vitală pentru organismul în dezvoltare. Următorul strat – citotrofoblastul, cu celule mononucleate, sărace în organite, are, în fond, destinația unei surse de regenerare permanentă a sincițiotrofoblastului. Mezenchimul miezului vilozităților se transformă prin săptămâna a 8-a în țesut conjunctiv lax cu fibroblaste, macrofage și fibre de colagen, acestea din urmă devenind tot mai abundente cu avansarea în vârstă a placentei. Vasele sanguine apărute în mezenchimul vilozităților, preiau în decursul primei luni de dezvoltare legătura cu sistemul cardiovascular al fătului. De menționat că în vilozitățile-tulpină ramificările venei și a arterelor ombilicale ocupă o poziție centrală, în timp ce rețeaua a cca 50 milioane de capilare e amplasată în imediata apropiere de învelișul cito- și sincițiotrofoblastic.

Pe parcursul dezvoltării sincițiotrofoblastul și citotrofoblastul se reduc parțial, iar pe porțiunile astfel dezvelite se depune o masă acelulară de *fibrinoid*, proveniența și rolul funcțional al căruia mai rămân discutabile. Fibrinoidul reprezintă un complex de mucoproteide acide cu o înaltă sarci-

nă electrică negativă, prin care sunt respinse limfocitele materne, fapt care ar contribui la contracararea unei reacții de rejet a părții fetale. Către finele perioadei de gestație fibrinoidul acoperă cam 10 la sută din suprafața totală (cca 14 m²) a vilozităților coriale, iar în stări patologice fibrinoidizarea totală este însoțită de așa numitele *infarcte albe*. De menționat, că fibrinoidul se depune și pe suprafețele porțiunii materne ale placentei.

Porțiunea maternă. Vilozitățile coriale, după cum s-a menționat, se află suspendate într-o bae de sânge matern oxigenat, acoperită de corion parțial cu un capac și delimitată pe de cealaltă parte de *placa bazală* a deciduei și de *septurile placentare*. Caracteristică pentru placa bazală și septurile placentare este prezența în țesutul conjunctiv lax a *celulelor deciduale*. Ele se formează din celulele țesutului conjunctiv și se evidențiază prin dimensiuni mari și incluziuni abundente de glicogen, lipide, conținut de vitamine, glucozaminoglicani și alte substanțe. Pot fi întâlnite în endometru și în lipsa sarcinei, în faza luteală a ciclului ovarian-menstrual. Numărul celulelor deciduale sporește în ritm accelerat în prima săptămână a sarcinei (fenomenul de *deciduare* a țesutului conjunctiv), atingând valori maxime în luna a 3-a. Rolul funcțional al celulelor deciduale rămâne încă neprecizat.

Septurile placentare, pornind de la placa bazală, delimitează întregul spațiu intervilar în compartimente pentru fiecare lob placentar. Spațiile intervilare limitate de septuri, care găzduiesc câte o vilozitate-tulpină cu toate ramificațiile ei, constituie *cotelidoanele* – unitățile morfofuncționale ale placentei. Deoarece septurile, direcționate spre placa corială, nu ajung să o contacteze, separarea cotelidoanelor e incompletă și sângele matern poate circula dintr-un spațiu intervilar în altul. Circulația sângelui în aceste spații se stabilește în zilele a 14-15-a prin dehiscenta arterelor spiralate din lama bazală și organizarea drenajului venos.

Arterele spiralate ale endometrului, care se deschid sub formă de pâlnie în centrul spațiilor intervilare, propulsează sângele matern în formă de get artezian. Prelingându-se pe suprafața vilozităților, sângele e aspirat apoi în venele endometriale, aflate pe la marginile acestor spații.

Bariera placentară. Sistemele sanguine fetal și matern sunt izolate unul de altul prin bariera placentară, o formațiune de cca 0,002 mm grosime, constituită exclusiv din materialul extraembrionar al noului organism. Componentii acestei bariere, enumerați în direcția mamă-făt, sunt: *sincitotrofoblastul*, *citotrofoblastul*, *membrana bazală* a trofoblastului, *țesutul*

conjunctiv al vilozității, *membrana bazală* și *celulele endoteliale* ale capilarelor vilare. Nu toate aceste straturi rămân însă intacte pe parcursul perioadei de gestație: sincițio- și citotrofoblastul cu membrana lor bazală pot dispărea pe alocuri; în asemenea porțiuni bariera se subțiază, reducându-se aici la fâșii fine de țesut conjunctiv, urmate de membrana bazală și endoteliul capilarelor.

Funcțiile placentei. Rolul placentei în calitate de mediator între organismul matern și fetal se realizează prin trei funcții de bază: *de transfer interhemal*, *metabolică* și *endocrină*, toate trei revenind în mare parte sincițiotrofoblastului.

Transferul interhemal de substanțe are loc în ambele sensuri: în direcția mamă-făt parcurg bariera placentară oxigenul, apa, electroliții, diverse substanțe nutritive, unii hormoni și anticorpi precum și unii factori ocazionali, ca virusurile, medicamentele, alcoolul, nicotina, stupefiantele, iar în sens opus sunt lăsate să treacă bioxidul de carbon și alte reziduuri de metabolism ca urea, acidul uric, bilirubina și a. Gazele, apa, electroliții parcurg rapid bariera prin difuziune simplă (conform gradientului de concentrație). Liber traversează bariera placentară medicamentele, alcoolul, nicotina, drogurile, care pot avea efect teratogen sau condiționa întârzierea proceselor de creștere și diferențiere. Aminoacizii, glucidele, lipidele, vitaminele necesită antrenarea proteinelor de transport și a sistemelor de enzime, procesele în cauză fiind asociate cu consum de energie. Același mecanism acționează, probabil, și la transportul unor hormoni ca tiroxina, dar nu și pentru insulină, AGTH, care nu sunt lăsate să treacă. Un timp se considera, că molecule proteice voluminoase pot nimeri în sângele fetal prin eventuale breșe ale barierei. Acum se cunoaște, că transportul selectiv al acestora e asigurat prin fenomenul de pinocitoză și transcitoză: moleculele în cauză, atașându-se la membrana celulară a trofoblastului, sunt atrase în interiorul celulei, scindate până la monomeri și direcționate spre țesutul conjunctiv și endoteliul capilarelor vilare. Așa dar, în anumit sens, sincițiotrofoblastul efectuează funcții de absorbție asemenea epitelului din intestine.

Funcțiile metabolice. Unele substanțe absorbite sunt metabolizate imediat în citoplasma sincitotrofoblastului. Astfel, grăsimile sunt livrate sângelui fetal numai după ce au fost disociate în acizi grași și glicerol, apoi resintetizate. Același procedeu de disociere și resinteză e aplicat și unor compuși proteici. Tot în trofoblast, în baza glucozei absorbite, are loc sinteza și depozitarea glicogenului.

Funcțiile endocrine. Placenta elaborează și pune în circulație o gamă foarte variată de hormoni (circa 13). Din rândul lor vom menționa *coriogonadotropina*, care susține activitatea corpului galben, *progesteronul*, responsabil de menținerea sarcinii și prevenirea avortului spontan, *somatotropina corionică* sau *hormonul lactogen placentar* cu funcția de pregătire a glandei mamare pentru lactație, *estrogenii*, care asigură proliferarea mușchiului neted al miometrului (rata lor atinge punctul culminant către finele perioadei de gestație), *prostaglandinele*, care, la momentul convenit, pun în funcțiune mecanismele nașterii. În fond, toți hormonii placentari sunt sintetizați de sincitotrofoblast pentru a fi livrați organismului matern.

Agenții infecțioși în cea mai mare parte nu traversează bariera placentară, dar virusurile, inclusiv cele provocatoare de encefalită, poliomielită, variolă, precum și unele bacterii pot afecta grav embrionul și fătul lipsiți de un eficient sistem propriu de protecție imună. Astfel, contaminarea cu virusul maladiei SIDA poate avea loc și în perioada gestației, și în procesul de naștere, și prin alăptare. În ceea ce privește bacteriile, bariera placentară nu prezintă un obstacol pentru *treponema palidă*, provocatoare de sifilis.

Toleranța imună. Un aspect de mare interes prezintă toleranța imună față de embrion și făt, care, constituind din punct de vedere imunologic un element străin organismului matern, ar trebui să provoace reacția de rejet, or mecanismele care împiedică atacul sistemului imun al mamei față de făt rămân deocamdată doar obiect de asumări fără confirmări concludente. Cu toate aparențele, o eventuală rejecție fetoplacentară e contracarată prin mai multe mecanisme, ca blocarea acțiunii citotoxice a limfocitelor *T* materne, blocarea fixării la nivelul barierei placentare a unor anticorpi cu efect citotoxic asupra țesuturilor fetale. Un rol protector l-ar putea avea depunerea pe suprafața vilozităților coriale a fibrinoidului, care ar masca într-un fel prezența fătului genetic diferit de mamă. De altfel, organismul matern contribuie cu unii din anticorpii săi la crearea imunității pasive a fătului. Bariera placentară stopează calea pentru anticorpii claseleor *IgA* și *IgM*, dar, existând receptorii membranici respectivi, lasă să treacă în sângele fetal imunoglobulinele din clasa *IgG*. În acest mod anticorpii materni pot proteja fătul de difterie maladii.