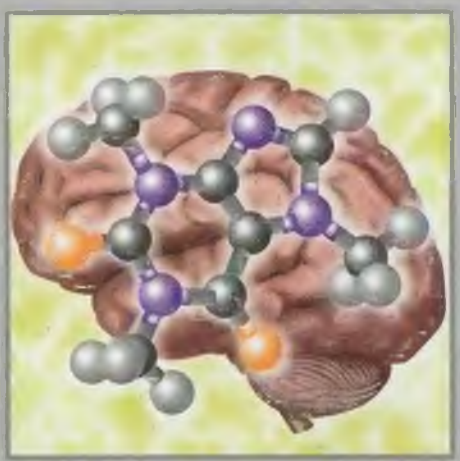
Р.С. Орлов

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УЧЕБНИК

ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ,
ИСПРАВЛЕННОЕ
И ДОПОЛНЕННОЕ



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Р.С. Орлов

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УЧЕБНИК

ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ,
ИСПРАВЛЕННОЕ И ДОПОЛНЕННОЕ

Рекомендовано ГОУ ВПО «Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова» в качестве учебника для студентов учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по специальности 060101.65 «Лечебное дело» по дисциплине «Нормальная физиология»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2010

УДК 612(075.8)
ББК 53.4я73
О-66

Автор — *Орлов Ратмир Сергеевич*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН

Рецензенты:
Пушкарёв Юрий Петрович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии
Самойлов Владимир Олегович, член-корреспондент РАМН, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Военно-медицинской академии
Научный редактор — *Эрнст Галимович Улумбеков*, доктор медицинских наук, профессор, главный редактор издательства «ГЭОТАР-Медиа»

Орлов Р. С.
О-66 Нормальная физиология : учебник. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 832 с. : ил.

ISBN 978-5-9704-1662-4

Учебник содержит современную информацию по основным разделам физиологии, включая введение в общие и клеточные основы медицинской физиологии, физиологию нервных и мышечных клеток, функции нервной системы, физиологию эндокринной системы, обмена веществ, пищеварения, крови, кровообращения, дыхания, выделения, репродуктивной системы, развития организма, защитные системы организма и физиологию физической нагрузки. К книге приложен CD-диск, содержащий расширенную версию учебника, множество дополнительных материалов, интерактивный тестовый экзамен. Содержание учебника соответствует официальной программе по нормальной физиологии для медицинских вузов.

УДК 612(075.8)
ББК 53.4я73

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

© Орлов Р.С., 2009
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2010
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», оформление, 2010

ISBN 978-5-9704-1662-4

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие 4
Список сокращений 5

Глава 1. Основные понятия и принципы 7
Глава 2. Мембранные процессы 16
Глава 3. Физиология клетки 40
Глава 4. Межклеточные взаимодействия 57
Глава 5. Физиология нейронов 77
Глава 6. Физиология синапсов 90
Глава 7. Физиология сократительных элементов 107
Глава 8. Регистрация и переработка сигналов 133
Глава 9. Соматическая и висцеральная чувствительность 146
Глава 10. Зрение 167
Глава 11. Слух и равновесие 190
Глава 12. Обоняние и вкус 208
Глава 13. Двигательные функции спинного мозга 221
Глава 14. Контроль позы и движений 233
Глава 15. Вегетативная нервная система 251
Глава 16. Поведенческие и висцеральные реакции 269
Глава 17. Интегративные функции нервной системы 285
Глава 18. Эндокринная система 298
Глава 19. Репродуктивная система 361
Глава 20. Беременность и новорождённый 416
Глава 21. Метаболизм и терморегуляция 476
Глава 22. Пищеварительная система 510
Глава 23. Сердечно-сосудистая система 550
Глава 24. Кровь 614
Глава 25. Органы дыхания 666
Глава 26. Физиология почек и мочевыделительной системы 718
Глава 27. Регуляция ионного гомеостаза 756
Глава 28. Защитные системы организма 776
Глава 29. Физиология физической нагрузки 797

Список рекомендуемой литературы 812
Предметный указатель 814

ПРЕДИСЛОВИЕ

Второе издание учебника состоит из книги и приложенного к ней CD-диска. Книга содержит текст и 234 иллюстрации, соответствующие официальной программе курса нормальной физиологии для медицинских вузов. Материала книги вполне хватает и для изучения курса, и для подготовки к экзамену. На CD-диске помещены расширенный курс нормальной физиологии, 200 дополнительных иллюстраций и различные приложения (обширный терминологический и авторский справочник, лабораторные показатели, Международная система единиц), а также интерактивный тестовый экзамен по всему курсу. В поиске необходимых материалов в книге помогает предметный указатель, а материалов на диске — многочисленные гиперссылки. Таким образом, комплект второго издания предназначен и для студентов, и для преподавателей.

При подготовке второго издания я исходил из потребностей будущего врача (текст содержит много сведений из клинической практики) и из реального состояния физиологической науки XXI века. В большинство глав внесены соответствующие дополнения, каждая глава завершается обобщением, которое позволит быстрее ориентироваться в содержании. Включена новая глава «Физиология мышечной нагрузки», цель которой — обратить внимание будущих врачей на важность физически активного образа жизни для поддержания здоровья и сохранения работоспособности в любом возрасте.

Пользуясь случаем, хочу поблагодарить нейрофизиолога Людмилу Ивановну Лебедеву, невролога Ольгу Ратмировну Орлову, невролога Юрия Васильевича Мозолевского, научного редактора Эрнста Галимовича Улумбекова и программиста Олега Станиславовича Умнова за неоценимую помощь и поддержку при создании этой книги.

Р.С. Орлов

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Аг — антиген, антигены
АВ — атриовентрикулярный
АД — артериальное давление
АДГ — антидиуретический гормон (вазопрессин)
АКТГ — адренокортикотропный гормон (кортикотропин)
АТ — антитело, антитела
АТФ — аденозинтрифосфат
ГДФ — гуанозиндифосфат
ГМК — гладкомышечная клетка
ГТФ — гуанозинтрифосфат
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИТФ — инозитолтрифосфат
КЩР — кислотно-щелочное равновесие
ЛГ — лютеинизирующий гормон, лютропин
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ЛС — лекарственное средство
мРНК — матричная (информационная) рибонуклеиновая кислота
МП — мембранный потенциал
МВ — скелетное мышечное волокно
ОЦК — объём циркулирующей крови
Пг — простагландин(ы)
ПД — потенциал действия
ПТГ — паратиреоидный гормон, паратиреокрин, паратгормон
РГ — рилизинг-гормон (например, гастрин-РГ, ТТГ-РГ)
РНК — рибонуклеиновая кислота
СЕ — субъединица (при указании типа СЕ: например, α-СЕ)
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СР — саркоплазматический ретикулум
СТГ — соматотропный гормон (гормон роста, соматотропин)
тРНК — транспортная рибонуклеиновая кислота
ТТГ — тиреотропный гормон, тиреотропин
ТТГ-РГ — ТТГ-рилизинг-гормон
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон (фоллитропин)
ХГТ — хорионический гонадотропин
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат

ЦНС — центральная нервная система
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭОС — электрическая ось сердца
ЭЭГ — электроэнцефалограмма
В-клетки (В произносят как «бэ») — В-лимфоциты
Ca^{2+} — ионы кальция, $[Ca^{2+}]$ — концентрация ионов кальция
CD [от cluster of differentiation (произносят как «си ди»), кластер дифференцировки] — дифференцировочные Аг
Cl^- — ионы хлора, [Cl] — концентрация ионов хлора
Hb — гемоглобин
HCO^-_3 — ионы бикарбоната, $[HCO^-_3]$ — концентрация ионов бикарбоната
K^+ — ионы натрия, $[K^+]$ — концентрация ионов натрия
M_r — кажущаяся молекулярная масса
Na^+ — ионы натрия, $[Na^+]$ — концентрация ионов натрия
NK (natural killers) — естественные киллеры
Po_2 — парциальное давление кислорода
P_aO_2 — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
P_AO_2 — парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе
Pco_2 — парциальное давление диоксида углерода
P_Aco_2 — парциальное давление диоксида углерода в альвеолярном воздухе
P_aco_2 — парциальное напряжение диоксида углерода в артериальной крови
pH — отрицательный десятичный логарифм молярной концентрации ионов водорода $[H^+]$ в среде
T_3 — трийодтиронин
T_4 — тироксин
VIP (от англ. Vasoactive Intestinal Peptide) — вазоактивный кишечный пептид

Глава 1

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ПРИНЦИПЫ

Определения

Физиология — динамическое изучение функций живого организма и составляющих его органов, клеток и молекул — всегда развивалась вместе с медициной: и столетия тому назад, и сейчас цели и задачи нормальной физиологии человека (медицинской физиологии), прежде всего, ориентированы на здоровье человека.

Медицинская физиология — фундамент современной медицины — **изучает функции организма человека во взаимодействии с окружающей средой. Все системы организма взаимосвязаны**, а их функции дополняют друг друга. Жизнедеятельность целостного организма определяется функциями систем отдельных органов, которые зависят от того, как работают клетки, входящие в их состав. В свою очередь, активность клеток определяется взаимодействием между субклеточными структурами и неисчислимым количеством внутриклеточных молекул. Таким образом, **медицинская физиология, изучая организм как единое целое, приходит к интегрированному пониманию процессов, происходящих на уровне молекул, клеток и органов.**

К основным понятиям и принципам физиологии относятся объекты изучения, функции объектов изучения, понятие о целостном организме – интегрированности объектов и их функций, понятие о живом как о термодинамически полуоткрытой системе (в том числе представления о внутренней и внешней среде организма), понятие о гомеостазе и механизмах регуляции постоянства параметров внутренней среды организма. *Главная составляющая физиологии* – **функции** образующих организм молекулярных, клеточных и неклеточных элементов, интегрированное множество которых формирует ткани, органы и организм в целом. Наконец, важно понимать, что организм функционирует только во взаимодействии с внешней средой.

Объекты изучения

Из определения понятия «Физиология» (динамическое изучение функций живого организма и составляющих его органов, клеток и молекул) следует, что объекты изучения медицинской физиологии представляют собой часть физического пространства и имеют четыре координаты. Из них три координаты — пространственные, определяющие занимаемый организмом объём, а одна координата — координата времени. Другими словами, **физиология изучает** *не столько статичные состояния, сколько изменяющиеся во времени характеристики объектов*, т.е. **процессы — конкретные функции**). Конкретные функции выполняет не только организм человека в целом, но и составляющие организм ткани, органы и их системы, клетки и межклеточное вещество. Перечисленные объекты объединяет родовое понятие «*гистологические элементы*». Гистологические элементы подразделяют на 2 категории — клеточные и неклеточные (компоненты межклеточного вещества).

- **Клеточные элементы**. К клеточным элементам относятся собственно клетка, симпласт и синцитий.
  - ✧ **Клетка** — главный гистологический элемент (многоядерные *элементы клеточного типа* — симпласт и синцитий — образуются из отдельных клеток), а все *неклеточные элементы* прямо или опосредованно являются производными от клеток.
- **Неклеточные элементы** — межклеточное вещество и жидкости — состоят из воды, неорганических соединений и макромолекул.
  - ✧ **Межклеточное вещество** (тканевый матрикс) состоит из основного вещества и содержащихся в нём волокон (коллагеновые, эластические и ретикулиновые). Структуры тканевого матрикса построены из молекул, вырабатываемых и секретируемых клетками.
  - ✧ **Жидкости** подразделяются на внутриклеточные и внеклеточные (интерстициальная, плазма, кристаллизационная, трансклеточная). Характеристики вне- и внутриклеточной жидкости существенно различны (табл. 1-1, ср. с табл. 2-1).
    - ✦ **Внутриклеточная жидкость** (55% всей воды организма) содержит в низкой концентрации Na^+, Cl^-, HCO_3^-, в высокой концентрации K^+, органические фосфаты (например, АТФ) и белок. Низкая концентрация Na^+ и высокая

концентрация K^+ обусловлены работой Na^+,K^+-АТФазы, выкачивающей Na^+ из клеток в обмен на K^+.

- **Внеклеточная жидкость** (45% всей воды организма) складывается из интерстициальной и трансклеточной жидкости, кристаллизационной воды и плазмы.
  - Интерстициальная жидкость (20% всей воды организма) находится в межклеточном пространстве тканей (преобладающий катион — Na^+, преобладающие анионы — Cl^-, HCO_3^-).
  - **Плазма** (7,5%) по химическому составу сходна с интерстициальной жидкостью, но концентрация белка в плазме выше.
  - **Кристаллизационная вода** — вода, входящая в структуру кости и хряща (15%).
  - **Трансклеточная жидкость** (2,5%) содержится в пищеварительном тракте, желчи, мочевыделительной системе, внутриглазной и цереброспинальной жидкости, а также в жидкости серозных полостей (плевра, брюшина, перикард) и в полости суставов.

Таблица 1-1. Содержание важных веществ во внеклеточной жидкости

Параметр	Нормальное значение	Границы нормы	Предельные границы
O_2, мм рт.ст.	40	35–45	10–1000
CO_2, мм рт.ст.	40	35–45	5–80
Na^+, ммоль/л	142	138–146	115–175
K^+, ммоль/л	4,2	3,8–5,0	1,5–9,0
Ca^{2+}, ммоль/л	1,2	1,0–1,4	0,5–2,0
Cl^-, ммоль/л	108	103–112	70–130
HCO_3^-, ммоль/л	28	24–32	8–45
Глюкоза, мг% (ммоль/л)	85 (3,58–6,05)	75–95	20–1500
Температура тела, °С	37,0	37,0	18,3–43,3
pH	7,4	7,3–7,5	6,9–8,0

- **Ткани и органы**. Клетки (на основании их генетической информации и путём межклеточных взаимодействий) вместе с другими гистологическими элементами *образуют ткани, органы, системы органов, организм в целом.*

- **Внешняя среда**. Организм как часть физического пространства находится в постоянном информационном, физическом и химическом взаимодействии с окружающей средой.
- **Внутренняя среда организма**. Этот термин применяют по отношению к межклеточному веществу и находящимся в нём клеткам. Основная физиологическая характеристика внутренней среды организма — поддержание постоянства её параметров (гомеостаза) в определённых пределах, осуществляемое разными регуляторными механизмами, важнейшее место среди которых занимает принцип отрицательной обратной связи. Для оптимальной функции клеток, тканей и органов необходимо поддержание напряжения кислорода и углекислого газа, концентрации глюкозы и других метаболитов, осмотического давления, концентрации ионов водорода, калия, кальция и магния, а также температуры.

Основные свойства живого

Физиология описывает важнейшие признаки и свойства живого и живых организмов. Понятия «живое» и «жизнь» осознаются интуитивно, но вряд ли они строго определимы (такие понятия принято называть аксиоматическими). Обычно представление о живых системах получают, сопоставляя их с неживыми объектами. Например, только живые организмы для своего существования производят *обмен веществ и энергии* с окружающей средой (в этом обмене участвуют специальные системы органов). Во-вторых, только живые организмы *могут получать сигналы из окружающей среды* и *реагировать соответствующим образом* (в этих процессах участвуют органы чувств, чувствительные рецепторы и нервная система). В-третьих, живые организмы *способны к самовоспроизведению и росту*. В-четвёртых, они способны *адаптироваться к изменяющимся условиям внешней среды*. И так далее; каждый из читателей в попытках охарактеризовать живое может продолжить это перечисление.

Представления о целостном организме

- В XIX веке на смену схоластическим представлениям об организме пришла *экспериментальная физиология* с графической регистрацией функций и количественным анализом изучаемых явлений. Была создана физиология органов и систем организма. Проникновение в физиологию химических методов исследования сделало возможным изучение процессов обме-

на веществ. Благодаря трудам Майера, Джоуля и Гельмгольца живой организм стали рассматривать как физико-химическую систему, функционирующую согласно законам сохранения материи и энергии.

- Выдающиеся физиологи: французский исследователь Клод Бернар и основоположник отечественной физиологии Иван Михайлович Сеченов – считали, что первостепенное значение для объединения клеток в единый организм имеет *природа взаимоотношений организма и среды*. Так, Клод Бернар считал *постоянство внутренней среды* решающим фактором деятельности организма, а И.М. Сеченов утверждал, что в *научное определение организма должна входить и окружающая среда*, влияющая на него. Позднее Уолтер Кэннон сформулировал *принципы автоматической регуляции постоянства внутренней среды организма* — гомеостаза.
- *Идея нервизма.* Проблему единства и целостности организма физиологи XIX века рассматривали с позиций ведущей и определяющей роли нервной системы в жизнедеятельности человека. Так, Клод Бернар писал: «Все наши органы в своих жизненных проявлениях, нормальных или патологических, зависят от нервной системы». Эти идеи Иван Петрович Павлов развил в направление, названное нервизмом. Ядро нервизма — *рефлекторная теория*, согласно которой в возникновении любой формы деятельности основную роль играют внешние стимулы, а сам рефлекс заканчивается каким-либо физиологическим эффектом (сокращением, секреторной реакцией и т.д.). Рефлексы Павлов подразделил на две группы: врождённые (*безусловные*) и приобретаемые в течение жизни — *условные рефлексы*.
- *Теория функциональных систем* (эти представления сформулировал Пётр Кузьмич Анохин) объясняет объединение множества клеточных и органных элементов в целостный организм за счёт полезного приспособительного результата. Любое отклонение от уровня, обеспечивающего нормальную жизнедеятельность организма, немедленно регистрируется и возвращает систему к нормальному уровню. Другими словами, все процессы протекают с постоянным информированием центра функциональной системы о достижении или недостижении полезного приспособительного результата.

- Современная нам физиология в вопросе о способах природы, позволивших объединить огромное количество клеток в целостный организм, в котором различные клетки, ткани, органы и системы органов взаимодействуют в полной гармонии, подходит с позиций физиологической геномики. *Физиологическая геномика* (или *функциональная геномика*) — новое направление в физиологии. До настоящего времени вопрос о том, как клетки контролируют свою жизнедеятельность через механизмы экспрессии генов, физиология оставляла для молекулярной биологии и молекулярной генетики. Для современной же физиологии взаимосвязанность функций и механизмов экспрессии генов — ключевая позиция, реально вскрывающая механизмы реализации конкретных функций.

Регуляция функций

Регуляцию многообразных функций осуществляет автоматический контроль параметров жизненно важных функций внутренней среды организма (гомеостаз), а разнообразные задачи контроля и управления взаимодействием систем органов, а также приспособления к внешней среде организма человека реализуют нервная и эндокринная системы.

- **Гомеостаз** — поддержание и контроль параметров жизненно важных функций внутренней среды организма — относится и к организму в целом, и к межклеточному пространству, и к клеткам. Примеры гомеостатического контроля:
  - ✧ на уровне организма — артериальное давление (АД), базальная температура тела, объём циркулирующей крови и множество других параметров;
  - ✧ на уровне межклеточного пространства (на примере плазмы крови) — содержание кислорода, углекислоты, глюкозы, K^+, Na^+, Ca^{2+}, H^+ и множество других;
  - ✧ на уровне клеток — объём клеток и их органоидов, концентрация ионов (например, K^+, Na^+ и Ca^{2+}), макроэргических соединений (например, АТФ).
- **Нервная система**. Её основные отделы — сенсорный (воспринимающий), ЦНС (интегрирующий) и моторный (исполнительный). Воспринимающий отдел определяет состояние организма и реагирует на изменения внешней и внутренней среды. Головной мозг накапливает информацию, хранит её,

создаёт программы деятельности, определяет реакции в ответ на сенсорные сигналы. Спинной мозг, получая сенсорную информацию и сигналы из головного мозга, включает в действие мышечную систему. Специальный отдел нервной системы — *автономная (вегетативная)* нервная система — действует на подсознательном уровне, контролируя функции внутренних органов.

- **Эндокринная система** состоит из желёз внутренней секреции, выделяющих химические вещества, называемые гормонами. Гормоны поступают во внеклеточную жидкость всех участков тела, помогая регулировать клеточные функции. Так, йодсодержащие гормоны щитовидной железы ускоряют метаболизм, гормон поджелудочной железы инсулин контролирует обмен глюкозы.

Принципы работы регуляторных систем

Обратная связь — основной принцип работы управляющих систем — подкрепляется множественностью и избыточностью регуляторных контуров и их иерархичностью, что создаёт возможности для адаптации организма к постоянно меняющимся условиям существования.

- **Отрицательная обратная связь**. Большинство контролирующих систем организма действует, используя принцип отрицательной обратной связи. Другими словами, *результат действия влияет на причину и способы, его вызвавшие*. Отрицательная обратная связь нуждается по крайней мере в трёх элементах. Поясним на примере регуляции содержания глюкозы в плазме крови. Во-первых, необходим элемент, регистрирующий жизненно важный параметр (например, глюкозу). Во-вторых, система должна отвечать на изменения этого параметра, изменяя характеристики начального этапа процесса (например, подавляя секрецию инсулина). Наконец, в-третьих, система должна действовать так, чтобы поддерживать нормальные значения контролируемого параметра (например, снизить уровень глюкозы в крови). Таким образом, *отрицательная обратная связь поддерживает и постоянно контролирует стабильное и устойчивое состояние биологической системы.*
- **Положительная обратная связь**. В отличие от отрицательной обратной связи, положительная обратная связь *усиливает*

влияние действующей причины и во многих случаях не только не приводит к стабилизации физиологической функции, но, напротив, усиливает эффект. Именно поэтому положительная обратная связь в медицине зачастую более известна под именем «*circulus vitiosus*» — порочный круг. Например, сердце здорового человека в нормальных условиях эффективно перекачивает 5 л крови, циркулирующей в кровеносных сосудах. Неожиданная потеря значительного количества крови (>2 л), нарушает способность сердца выполнять насосную функцию. Это вызывает столь значительное падение АД, что оно не компенсируется механизмом обратной связи. Вследствие этого поступление крови через венечные сосуды к сердечной мышце уменьшается. В результате работа сердца ослабевает, его насосная функция ухудшается, а кровоснабжение миокарда ещё более снижается. Этот цикл повторяется снова и снова — пока не наступит смерть. Конечно, в зависимости от величины и характера действующего стимула, нежелательное влияние положительной обратной связи может быть перекрыто механизмами отрицательной обратной связи.

- **Множественность регуляторных контуров**. Одиночных регулирующих контуров отрицательной обратной связи в живых структурах не существует — практически всегда имеются комплексы взаимодействующих между собой петель обратной связи внутри одиночной клетки, внутри органа или системы органов и на уровне организма. Например, инсулин понижает уровень глюкозы крови, в то время как адреналин и кортизол оказывают противоположный эффект.
- **Избыточность** гомеостатического регулирования зависит от важности жизненного параметра. Чем более важен жизненный показатель, тем больше систем в организме используется для его регуляции. Конечным результатом деятельности многих гомеостатических систем, контролирующих жизненные показатели, является постоянство параметров внутренней среды организма.
- **Иерархия**. Среди различных регуляторных контуров наблюдается иерархичность. Например, гипоталамус контролирует эндокринные функции клеток передней доли гипофиза, тропный гормон которой (АКТГ), в свою очередь, контролирует функцию коры надпочечников, а выделяемый последней

кортизол принимает участие в поддержании (в дополнение к инсулину) уровня глюкозы в крови.

- **Приоритеты**. Поддержание постоянства внутренней среды — более важная задача, чем интересы клетки, группы клеток или отдельного органа. Так, во время мышечной работы образуется избыточное тепло, при этом температура тела поддерживается за счёт усиленного потоотделения и потерь тепла с испаряющимся потом. Однако образование и выделение пота однозначно уменьшает объём крови. Поскольку для организма объём крови — более важный жизненный показатель, чем поддержание температуры тела, то в какой-то критический момент системы, регулирующие объём крови, сигнализируют контролирующим температуру тела системам о необходимости уменьшить потообразование. Если индивидуум прекратит работу, то это значит, что физиологический сигнал опасности сыграл свою защитную роль. Если работа будет продолжаться, результатом может быть тяжёлое нарушение функций сердца.

Приспособление организма к меняющимся условиям среды зависит от его способности изменять величину и характер ответов. Гибкость и подвижность контуров систем обратной связи является механизмом для многих форм физиологической адаптации. Например, в обычных условиях на уровне моря экспериментально сниженное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе вызывает значительное увеличение частоты и глубины дыхания. После периода адаптации к низкому содержанию кислорода в условиях высокогорья тот же самый эксперимент (действие сниженного содержания кислорода во вдыхаемом воздухе) вызывает лишь кратковременное ускорение первого вдоха.

Глава 2

МЕМБРАННЫЕ ПРОЦЕССЫ

Биологические мембраны, находящиеся на границе клетки и внеклеточного пространства, а также на границе мембранных органелл клетки (митохондрии, эндоплазматическая сеть, комплекс Гольджи, лизосомы, пероксисомы, ядро, мембранные пузырьки) и цитозоля, важны для функционирования не только клетки в целом, но и её органелл. Клеточные мембраны имеют принципиально сходную молекулярную организацию. В этой главе биологические мембраны рассмотрены преимущественно на примере плазматической мембраны (плазмолеммы), отграничивающей клетку от внеклеточной среды.

Плазматическая мембрана

Любая биологическая мембрана (рис. 2-1) состоит из фосфолипидов (~50%) и белков (до 40%). В меньших количествах в состав мембраны входят другие липиды, холестерол и углеводы.

- **Фосфолипиды**. Молекула фосфолипида состоит из полярной (гидрофильной) части (головка) и аполярного (гидрофобного) двойного углеводородного хвоста. В водной фазе молекулы фосфолипидов автоматически агрегируют хвост к хвосту, формируя каркас биологической мембраны (рис. 2-1 и 2-2) в виде двойного слоя (бислой). Таким образом, в мембране хвосты фосфолипидов (жирные кислоты) направлены внутрь бислоя, а содержащие фосфатные группировки головки обращены кнаружи.
- **Белки** биологических мембран подразделяются на интегральные (в том числе трансмембранные) и периферические (см. рис. 2-1, 2-2).
  - ✧ **Интегральные мембранные белки** (глобулярные) встроены в липидный бислой. Их гидрофильные аминокислоты взаи-

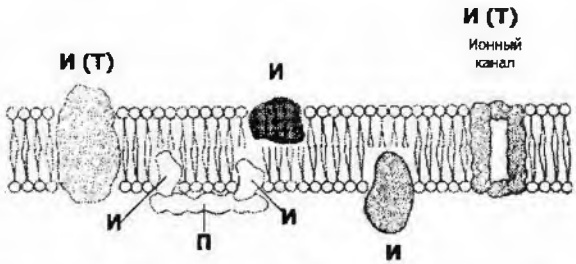


Рис. 2-1. Биологическая мембрана состоит из двойного слоя фосфолипидов, гидрофильные части которых (головки) направлены к поверхности мембраны, а гидрофобные части (хвосты, стабилизирующие мембрану в виде бислоя) — внутрь мембраны. И — интегральные белки погружены в мембрану. Т — трансмембранные белки пронизывают всю толщу мембраны. П — периферические белки расположены либо на наружной, либо на внутренней поверхности мембраны.

модействуют с фосфатными группами фосфолипидов, а гидрофобные аминокислоты — с цепями жирных кислот. К интегральным мембранным белкам относятся *белки адгезии*, некоторые *рецепторные белки* (мембранные рецепторы).

✧ **Трансмембранный белок** — молекула белка, проходящая через всю толщу мембраны и выступающая из неё как на наружной, так и на внутренней поверхности. К трансмембранным белкам относятся *поры*, *ионные каналы*, *переносчики*, *насосы*, некоторые *рецепторные белки*.

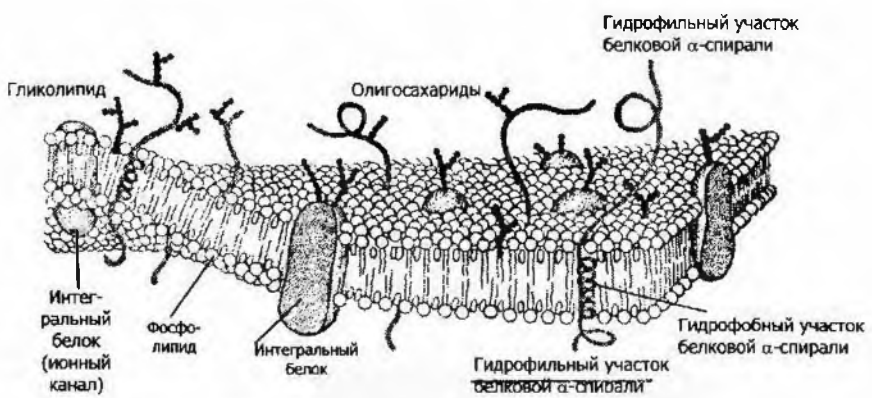


Рис. 2-2. Плазматическая мембрана. Пояснения в тексте.

- ✦ **Поры** и **каналы** — трансмембранные пути, по которым между цитозолем и межклеточным пространством (и в обратном направлении) перемещаются вода, ионы и молекулы метаболитов.
- ✦ **Переносчики** осуществляют трансмембранное перемещение конкретных молекул (в том числе в сочетании с переносом ионов или молекул другого типа).
- ✦ **Насосы** перемещают ионы против их концентрационного и энергетического градиентов (электрохимический градиент) при помощи энергии, освобождаемой при гидролизе АТФ.

✧ **Периферические мембранные белки** (фибриллярные и глобулярные) находятся на одной из поверхностей клеточной мембраны (наружной или внутренней) и нековалентно связаны с интегральными мембранными белками.

- ✦ Примеры периферических мембранных белков, связанных с наружной поверхностью мембраны, — *рецепторные белки* и *белки адгезии*.
- ✦ Примеры периферических мембранных белков, связанных с внутренней поверхностью мембраны, — *белки цитоскелета*, *белки системы вторых посредников*, *ферменты* и другие белки.

• **Углеводы** (преимущественно олигосахариды) входят в состав гликопротеинов и гликолипидов мембраны, составляя 2–10% её массы (см. рис. 2-2). С углеводами клеточной поверхности взаимодействуют *лектины*. Цепи олигосахаридов выступают на наружной поверхности мембран клетки и формируют поверхностную оболочку — *гликокаликс*.

Проницаемость мембраны

Мембранный бислой разделяет две водные фазы. Так, плазматическая мембрана отделяет межклеточную (интерстициальную) жидкость от цитозоля, а мембраны лизосом, пероксисом, митохондрий и других мембранных внутриклеточных органелл — их содержимое от цитозоля. *Биологическая мембрана — полупроницаемый барьер.*

• **Полупроницаемая мембрана**. Биологическую мембрану определяют как полупроницаемую, т.е. барьер, непроницаемый для воды, но проницаемый для растворённых в ней веществ (ионы и молекулы).

- **Полупроницаемые тканевые структуры.** К полупроницаемым тканевым структурам относят также стенку кровеносных капилляров и различные барьеры (например, фильтрационный барьер почечных телец, аэрогематический барьер респираторного отдела лёгкого, гематоэнцефалический барьер и многие другие, хотя в состав таких барьеров, помимо биологических мембран (плазмолемма), входят и немембранные компоненты. Проницаемость таких тканевых структур рассматривается в разделе «Трансклеточная проницаемость» главы 4.

Физико-химические параметры межклеточной жидкости и цитозоля существенно различны (см. табл. 2-1), как и параметры каждого мембранного внутриклеточного органоида и цитозоля. Наружная и внутренняя поверхности биологической мембраны полярны и гидрофильны, но неполярная сердцевина мембраны гидрофобна. Поэтому неполярные вещества могут проникать через липидный бислой. В то же время именно гидрофобный характер сердцевины биологической мембраны определяет принципиальную невозможность непосредственного проникновения через мембрану полярных веществ.

- **Неполярные вещества** (например, водонерастворимые холестерол и его производные) *свободно проникают* через биологические мембраны. В частности, именно по этой причине рецепторы стероидных гормонов расположены внутри клетки.
- **Полярные вещества** (например, ионы Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+}; различные небольшие, но полярные метаболиты, а также сахара, нуклеотиды, макромолекулы белка и нуклеиновых кислот) сами по себе *не проникают* через биологические мембраны. Именно поэтому рецепторы полярных молекул (например, пептидных гормонов) встроены в плазматическую мембрану, а передачу гормонального сигнала к другим клеточным компартментам осуществляют вторые посредники.

Избирательная проницаемость — проницаемость биологической мембраны по отношению к конкретным химическим веществам — важна для поддержания клеточного гомеостаза, оптимального содержания в клетке ионов, воды, метаболитов и макромолекул. Перемещение конкретных веществ через биологическую мембрану называют трансмембранным транспортом (чрезмембранный транспорт).

Трансмембранный транспорт

Избирательная проницаемость осуществляется при помощи пассивного транспорта, облегчённой диффузии и активного транспорта.

Пассивный транспорт

Пассивный транспорт (пассивная диффузия) — движение небольших неполярных и полярных молекул в обоих направлениях по градиенту концентрации (разность химического потенциала) или по электрохимическому градиенту (транспорт заряженных веществ — электролитов) осуществляется без затрат энергии и характеризуется низкой специфичностью. Простую диффузию описывает закон Фика. Пример пассивного транспорта — пассивная (простая) диффузия газов при дыхании.

- **Концентрационный градиент**. Определяющий фактор диффузии газов — их парциальное давление (например, парциальное давление кислорода — Po_2 и парциальное давление диоксида углерода — PCO_2). Другими словами, при простой диффузии поток незаряженного вещества (например, газов, стероидных гормонов, анестетиков) через липидный бислой прямо пропорционален разности концентрации этого вещества по обе стороны мембраны (рис. 2-3).
- **Электрохимический градиент** ($\Delta\mu_X$). Пассивный транспорт заряженного растворённого вещества X зависит от разности концентраций вещества в клетке ($[X]_B$) и вне (снаружи) клетки ($[X]_C$) и от разницы электрического потенциала вне (Ψ_C) и внутри клетки (Ψ_B). Другими словами, $\Delta\mu_X$ учитывает вклад и концентрационного градиента вещества (разность химического потенциала), и электрического потенциала по обе стороны мембраны (разность электрического потенциала).
  - ✧ Таким образом, движущей силой пассивного транспорта электролитов является электрохимический градиент — разность электрохимического потенциала ($\Delta\mu_X$) по обе стороны биологической мембраны.

Облегчённая диффузия

Для облегчённой диффузии веществ (см. рис. 2-3) необходимы встроенные в мембрану белковые компоненты (поры, переносчики, каналы). Все эти компоненты относятся к интегральным



Рис. 2-3. Пассивный транспорт путём диффузии через плазматическую мембрану. А — направление транспорта вещества и при простой, и при облегчённой диффузии происходит по градиенту концентрации вещества по обе стороны плазмолеммы. Б — кинетика транспорта. По ординате — количество диффундировавшего вещества, по ординате — время. Простая диффузия не требует непосредственных затрат энергии, является ненасыщаемым процессом, её скорость линейно зависит от градиента концентрации вещества.

(трансмембранным) белкам. Облегчённая диффузия происходит по градиенту концентрации для неполярных веществ или по электрохимическому градиенту для полярных веществ.

- **Поры**. По определению, заполненный водой *канал поры всегда открыт* (рис. 2-4). Поры формируют разные белки (порины, перфорины, аквапорины, коннексины и др.). В некоторых случаях образуются гигантские комплексы (например, ядерные поры), состоящие из множества разных белков.
- **Переносчики** (транспортёры) осуществляют транспорт через биологические мембраны множества различных ионов (Na^+, Cl^-, H^+, HCO_3^- и др.) и органических веществ (глюкоза, аминокислоты, креатин, норадреналин, фолаты, лактат, пируват и др.). Транспортёры *специфичны*: каждый конкретный пере-

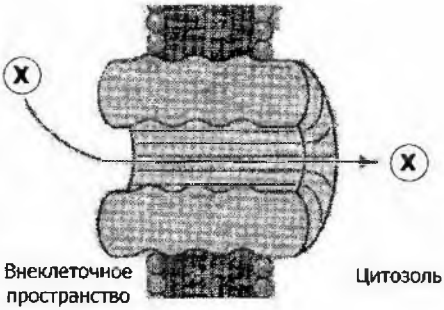


Рис. 2-4. Пора в плазмолемме [2]. Канал поры всегда открыт, поэтому химическое вещество X проходит через мембрану по градиенту его концентрации или (если вещество X заряжено) по электрохимическому градиенту. В данном случае происходит перемещение вещества X из внеклеточного пространства в цитозоль.

носчик переносит через липидный бислой, как правило и по преимуществу, одно вещество. Различают однонаправленный (унипорт), сочетанный (симпорт) и разнонаправленный (антипорт) транспорт (рис. 2-5).

✧ **Вторичный активный транспорт**. Переносчики, осуществляющие как сочетанный (симпорт), так и разнонаправленный (антипорт) трансмембранный перенос, с точки зрения энергетических затрат функционируют так, что энергия, накапливающаяся при переносе одного вещества (обычно Na^+), затрачивается на транспорт другого вещества. Такой тип трансмембранного переноса называют вторичным активным транспортом (см. ниже).

- **Ионные каналы** состоят из связанных между собой белковых СЕ, формирующих в мембране гидрофильную пору (рис. 2-6). Через открытую пору по электрохимическому градиенту диффундируют ионы. Свойства ионных каналов (в том числе специфичность и проводимость) определяют как аминокислотная последовательность конкретного полипептида, так и конформационные изменения, происходящие с разными частями полипептидов в составе интегрального белка канала.

✧ **Специфичность**. Ионные каналы специфичны (селективны) по отношению к конкретным катионам и анионам [например, для Na^+ (натриевый канал), K^+ (калиевый

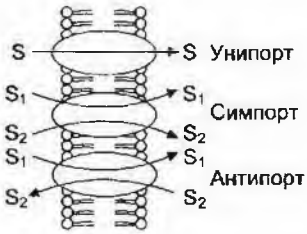


Рис. 2-5. Модель вариантов трансмембранного переноса разных молекул [9].

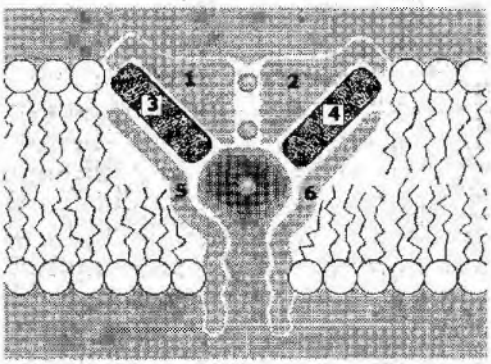


Рис. 2-6. Модель калиевого канала. Интегральный белок (на рисунке цифрами помечены фрагменты белка) пронизывает всю толщу липидного бислоя, формируя заполненную водой пору канала (на рисунке в канале видны три иона калия, нижний из них находится в полости поры).

канал), Ca^{2+} (кальциевый канал), Cl^- (хлорный канал) и др.].

- ✧ **Проводимость** определяется количеством ионов, способных пройти через канал в единицу времени. Проводимость канала изменяется в зависимости от того, открыт канал или закрыт.
- ✧ **Ворота**. Канал может находиться либо в открытом, либо в закрытом состоянии (рис. 2-7). Поэтому модель канала предусматривает наличие устройства, открывающего и закрывающего канал, — воротного механизма, или ворот канала (по аналогии с открытыми и закрытыми воротами).
- ✧ **Функциональные компоненты**. Помимо ворот, модель ионного канала предусматривает существование таких функциональных компонентов, как сенсор, избирательный фильтр и пора открытого канала.

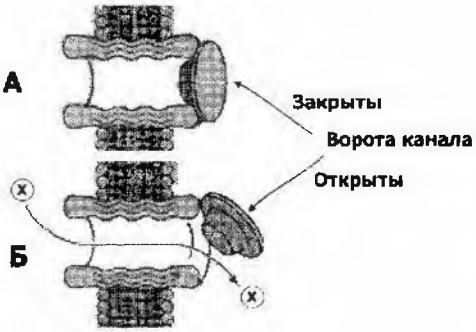


Рис. 2-7. Модель воротного механизма ионного канала [2]. А. Ворота канала закрыты, ион X не может пройти через мембрану. Б. Ворота канала открыты, ионы X проходят через мембрану по поре канала.

- ✦ **Сенсор**. Каждый канал имеет один (иногда больше) сенсоров к разным типам сигналов: изменениям мембранного потенциала (МП), вторым посредникам (с цитоплазматической стороны мембраны), разным лигандам (с внеклеточной стороны мембраны). Эти сигналы регулируют переход между открытым и закрытым состоянием канала.
  - ■ **Классификация каналов** по чувствительности к разным сигналам. По этому признаку каналы подразделяются на потенциалзависимые, механочувствительные, рецепторзависимые, G-белокзависимые, Ca^{2+}-зависимые.
- ✦ **Избирательный фильтр** определяет, какие именно типы ионов (анионы или катионы) или конкретные ионы (например, Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-) имеют доступ в пору канала.
- ✦ **Пора открытого канала**. После приобретения интегральным белком канала конформации, соответствующей открытому состоянию канала, формируется трансмембранная пора, внутри которой перемещаются ионы.

✧ **Состояния канала**. Благодаря наличию ворот, сенсора, избирательного фильтра и поры ионные каналы могут быть в состоянии покоя, активации и инактивации.

- ✦ **Состояние покоя** — канал закрыт, но готов к открытию в ответ на химические, механические или электрические стимулы.
- ✦ **Состояние активации** — канал открыт и пропускает ионы.
- ✦ **Состояние инактивации** — канал закрыт и не способен к активации. Инактивация возникает тотчас после открытия канала в ответ на действие стимула и длится от нескольких до нескольких сотен миллисекунды (в зависимости от типа канала).

✧ **Примеры**. Наиболее распространённые каналы — для Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-, HCO^-_3.

- ✦ **Натриевые каналы** имеются практически в любой клетке. Поскольку трансмембранная разность электрохимического потенциала для Na^+ ($\Delta\mu_{Na}$) *отрицательна*, при открытом состоянии Na^+-канала ионы натрия устремляются из межклеточного пространства в цитозоль (слева на рис. 2-8).

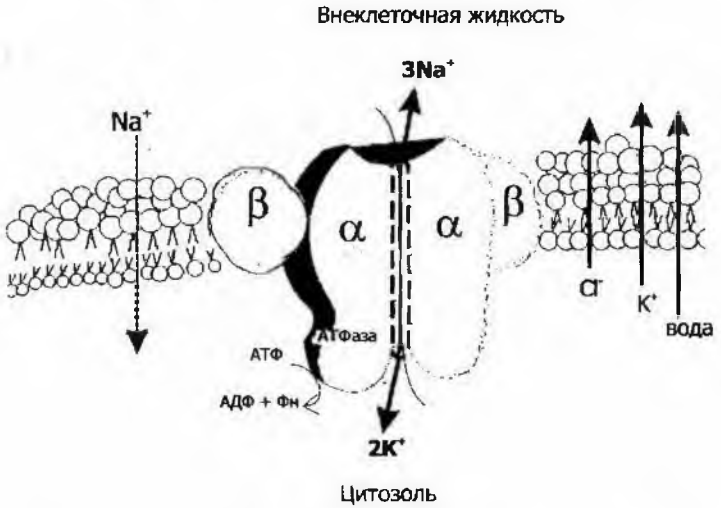


Рис. 2-8. Na^+-, K^+-насос [7]. Модель Na^+-, K^+-АТФазы, встроенной в плазматическую мембрану. Na^+-, K^+-насос — интегральный мембранный белок, состоящий из четырёх СЕ (формирующие канал две каталитические субъединицы α и две — гликопротеина β). Na^+-, K^+-насос осуществляет транспорт катионов против электрохимического градиента (μ_X) — транспортирует Na^+ из клетки в обмен на K^+ (при гидролизе одной молекулы АТФ три иона Na^+ выкачиваются из клетки и два иона K^+ закачиваются в неё). Слева и справа от насоса стрелками показаны направления трансмембранного потока ионов и воды в клетку (Na^+) и из клетки (K^+, Cl^- и вода) в силу различий их $\Delta\mu_X$. АДФ — аденозиндифосфат, Фн — неорганический фосфат.

- В электровозбудимых структурах (например, скелетные МВ, кардиомиоциты, ГМК, нейроны) натриевые каналы генерируют ПД, точнее начальный этап деполяризации мембраны. Потенциалвозбудимые натриевые каналы — гетеродимеры; в их состав входит большая α-субъединица (M_r около 260 кД) и несколько β-субъединиц (M_r 32–38 кД). Определяет свойства канала трансмембранная α-СЕ.
- В канальцах нефрона и в кишечнике Na^+-каналы концентрируются на верхушке эпителиальных клеток, поэтому Na^+ входит в эти клетки из просвета и далее поступает в кровь, обеспечивая реабсорбцию натрия в почке и всасывание натрия в ЖКТ.

- **Калиевые каналы** (см. рис. 2-6) — интегральные мембранные белки, эти каналы обнаружены в плазмолемме всех клеток. Трансмембранная разность электрохимического потенциала для K^+ ($\Delta\mu_K$) близка к нулю (или *слегка положительна*), поэтому при открытом состоянии K^+-канала ионы калия перемещаются из цитозоля во внеклеточное пространство («утечка» калия из клетки, справа на рис. 2-8). **Функции** K^+-каналов — поддержание МП покоя (отрицателен по внутренней поверхности мембраны), регуляция объёма клетки, участие в завершении ПД, модуляция электрической возбудимости нервных и мышечных структур, секреция инсулина из β-клеток островков Лангерханса.
- **Кальциевые каналы** — белковые комплексы, состоящие из нескольких СЕ (α_1, α_2, β, γ, δ). Поскольку трансмембранная разность электрохимического потенциала для Ca^{2+} ($\Delta\mu_{Ca}$) существенно *отрицательна*, то при открытом состоянии Ca^{2+}-канала ионы кальция устремляются из внутриклеточных мембранных «депо кальция» и межклеточного пространства в цитозоль. При активации каналов происходит деполяризация мембраны, а также взаимодействие лигандов с их рецепторами. Ca^{2+}-каналы подразделяются на потенциалзависимые и управляемые рецепторами (например, адренергическими).
- **Анионные каналы**. Многие клетки содержат разные типы анионоселективных каналов, через которые происходит пассивный транспорт Cl^- и в меньшей степени — HCO^-_3. Поскольку трансмембранная разность электрохимического потенциала для Cl^- ($\Delta\mu_{Cl}$) умеренно *отрицательна*, при открытом анионном канале ионы хлора диффундируют из цитозоля в межклеточное пространство (справа на рис. 2-8).

Активный транспорт

Активный транспорт — энергозависимый трансмембранный *перенос против электрохимического градиента*. Различают первичный и вторичный активный транспорт. Первичный активный транспорт осуществляют *насосы* (различные АТФазы), вторичный — *симпортёры* (сочетанный однонаправленный транспорт) и *антипортёры* (встречный разнонаправленный транспорт).

- **Первичный активный транспорт** обеспечивают следующие насосы: натрий-, калиевые АТФазы, протонные и калиевые АТФазы, Ca^{2+}-транспортирующие АТФазы, митохондриальные АТФазы, лизосомальные протонные насосы и др.
  - ✧ **Натрий-, калиевая АТФаза** (см. рис. 2-8) регулирует трансмембранные потоки основных катионов (Na^+, K^+) и опосредованно — воды (что поддерживает постоянный объём клетки), обеспечивает Na^+-связанный трансмембранный перенос (симпорт и антипорт) множества органических и неорганических молекул, участвует в создании МП покоя и генерации ПД нервных и мышечных элементов.
  - ✧ **Протонная** и **калиевая АТФаза** (H^+-, K^+-насос). При помощи этого фермента париетальные клетки желёз слизистой оболочки желудка участвуют в образовании соляной кислоты (электронейтральный обмен двух внеклеточных ионов K^+ на два внутриклеточных иона H^+ при гидролизе одной молекулы АТФ).
  - ✧ **Ca^{2+}-транспортирующие АТФазы** (Ca^{2+}-АТФазы) *выкачивают ионы кальция из цитоплазмы в обмен на протоны* против значительного электрохимического градиента Ca^{2+}.
  - ✧ **Митохондриальная АТФаза** типа F (F_0F_1) — АТФ-синтаза внутренней мембраны митохондрий — катализирует конечный этап синтеза АТФ. Кристы митохондрий содержат АТФ-синтазу, сопрягающую окисление в цикле Кребса и фосфорилирование АДФ до АТФ. АТФ синтезируется при обратном токе протонов в матрикс через канал в АТФ-синтезирующем комплексе (так называемое хемиосмотическое сопряжение).
  - ✧ **Лизосомальные протонные насосы** [H^+-АТФазы типа V (от Vesicular)], встроенные в мембраны, которые окружают лизосомы (также комплекс Гольджи и секреторные пузырьки), транспортируют H^+ из цитозоля в эти мембранные органеллы. В результате в них снижается значение pH, что оптимизирует функции этих структур.
- **Вторичный активный транспорт**. Известны две формы активного вторичного транспорта — сочетанный (*симпорт*) и встречный (*антипорт*) (см. рис. 2-5).
  - ✧ **Симпорт** осуществляют интегральные мембранные белки. Перенос вещества X против его электрохимического гра-

диента (μ_X) в большинстве случаев происходит за счёт поступления в цитозоль из межклеточного пространства по градиенту диффузии ионов натрия (т.е. за счёт $\Delta\mu_{Na}$), а в ряде случаев — за счёт поступления в цитозоль из межклеточного пространства по градиенту диффузии протонов (т.е. за счёт $\Delta\mu_H$). В итоге и ионы (Na^+ или H^+), и вещество X (например, глюкоза, аминокислоты, неорганические анионы, ионы калия и хлора) перемещаются из межклеточного вещества в цитозоль.

✧ **Антипорт** (встречный, или обменный транспорт), как правило, перемещает анионы в обмен на анионы и катионы в обмен на катионы. Движущая сила обменника формируется за счёт поступления в клетку Na^+.

Поддержание внутриклеточного ионного гомеостаза

Избирательная проницаемость биологических мембран, осуществляемая при помощи пассивного транспорта, облегчённой диффузии и активного транспорта, направлена на поддержание важных для функционирования клеток параметров ионного гомеостаза [Na^+], [K^+], [Ca^{2+}] и других ионов, а также pH ([H^+]) и воды (табл. 2-1) и множества других химических соединений.

Таблица 2-1. Концентрация веществ (ммоль/л) в цитозоле и вне клетки

	Плазма крови	Интерстициальная жидкость	Цитозоль
[Na^+]	142	145	14
[K^+]	4,4	4	140
[Ca^{2+}]	2,5	2,5	50 нмоль/л
[Mg^{2+}]	0,6	0,55	1
[Cl^-]	106	110	8
[HCO_3^-]	20	24	10
pH	7,4	7,4	7,2
Осмоляльность, мосм/л	292	292	292

- **Гомеостаз [Na^+] и [K^+]** подразумевает поддержание асимметричного и значительного трансмембранного градиента этих катионов, обеспечивает электрическую поляризацию клеточных мембран, а также накопление энергии для трансмембранного переноса разных химических веществ.

✧ **Значительный и асимметричный трансмембранный градиент.** Для $[Na^+]$ и $[K^+]$ характерен значительный и асимметричный трансмембранный градиент этих катионов: внеклеточная $[Na^+]$ примерно в 10 раз выше $[Na^+]$ цитозоля, тогда как внутриклеточная $[K^+]$ примерно в 30 раз выше внеклеточной $[K^+]$. Поддержание этого градиента почти полностью обеспечивает Na^+-, K^+-АТФаза (см. рис. 2-8).

✧ **Поляризация мембраны.** Na^+-, K^+-насос обладает электрогенностью: его работа способствует поддержанию мембранного потенциала (МП), т.е. положительного заряда наружной (внеклеточной) поверхности мембраны и отрицательного заряда внутренней (внутриклеточной) поверхности мембраны. Величина заряда (V_m), измеренная на внутренней поверхности мембраны, составляет около **−60 мВ**.

✧ **Трансмембранный электрохимический градиент Na^+**, направленный внутрь клетки, способствует пассивному входу Na^+ в цитозоль и — главное! — накоплению при этом энергии. Именно эту энергию клетки используют для решения ряда важных задач — обеспечения вторичного активного транспорта и трансклеточного переноса, а в возбудимых клетках — генерации потенциала действия (ПД).

✦ **Трансклеточный перенос.** В эпителиальных клетках, образующих стенку разных трубок и полостей (например, канальцев нефрона, тонкого кишечника, серозных полостей и др.), на верхушечной поверхности эпителия расположены Na^+-каналы, а в плазмолемму базальной поверхности клеток вмонтированы Na^+-, K^+-насосы. Такое асимметричное расположение Na^+-каналов и Na^+-насосов позволяет *перекачивать* ионы натрия сквозь клетку, т.е. из просвета канальцев и полостей во внутреннюю среду организма.

✦ **Потенциал действия** (ПД). В электровозбудимых клеточных элементах (нейроны, кардиомиоциты, скелетные МВ, ГМК) пассивный вход Na^+ в цитозоль через потенциалзависимые Na^+-каналы критичен для генерации ПД (подробнее см. в гл. 5).

• **Гомеостаз $[Ca^{2+}]$.** Поскольку Ca^{2+} цитозоля выступает в качестве второго (внутриклеточного) посредника, регулирующего множество функций, то **$[Ca^{2+}]$ в цитозоле клетки в состоянии**

покоя минимальна (≤100 нМ, или 10^{-7} М). В то же время внеклеточная [Ca^{2+}] около 1 мМ (10^{-3} М). Таким образом, разница трансмембранного электрохимического градиента для Ca^{2+} ($\Delta\mu_{Ca}$) гигантская — 4 порядка величины μ_{Ca}! Другими словами, между цитозолем и внеклеточной средой (а также между цитозолем и внутриклеточными депо кальция, в первую очередь цистернами эндоплазматической сети) существует весьма значительный трансмембранный градиент Ca^{2+}. Именно поэтому поступление Ca^{2+} в цитозоль происходит практически мгновенно: в виде «выброса» Ca^{2+} из кальциевых депо или «вброса» Ca^{2+} из межклеточного пространства. Поддержание столь низкой [Ca^{2+}] в цитозоле обеспечивают Ca^{2+}-АТФазы, Na^+—Ca^{2+}-обменники и Ca^{2+}-буферные внутриклеточные системы (митохондрии и Ca^{2+}-связывающие белки).

- **Гомеостаз [Cl^-]**. Во всех клетках [Cl^-] в цитозоле примерно в 10 раз меньше [Cl^-] вне клетки. Эту ситуацию поддерживают анионные каналы (Cl^- пассивно проходит в цитозоль), Na-/K-/Cl-котранспортёр и Cl^-—HCO^-_3-обменник (Cl^- поступает в клетку), а также K-/Cl-котранспортёр (выход K^+ и Cl^- из клетки).
- **pH**. Для поддержания pH существенна [H^+], а также [HCO^-_3] и PCO_2. Внеклеточное значение pH составляет 7,4 (при [HCO^-_3] около 24 мМ и PCO_2 примерно 40 мм рт.ст.). В то же время внутриклеточное значение pH равно 7,2 (сдвинуто в кислую сторону, при этом [CO_2] одинаково по обе стороны мембраны, а вычисленное значение [HCO^-_3] должно составить около 16 мМ, тогда как реально составляет 10 мМ). Следовательно, клетка должна иметь системы, выбрасывающие из неё H^+ или захватывающие HCO^-_3. К таким системам относятся Na^+—H^+-обменник, Na^+—Cl^-—HCO^-_3-обменник и Na^+—HCO^-_3-котранспортёр. Все перечисленные транспортные системы чувствительны к изменениям pH: они активируются при закислении цитозоля и блокируются при сдвиге внутриклеточного pH в щелочную сторону.

Транспорт воды и поддержание клеточного объёма

По определению, сама по себе полупроницаемая мембрана (а ею и является биологическая мембрана) непроницаема для воды. Более того, трансмембранный перенос воды — всегда пассивный

процесс (через водные аквапориновые каналы как раз и происходит простая диффузия воды, но никаких специальных насосов для активного транспорта воды не обнаружено), осуществляемый через трансмембранные поры и каналы в составе других переносчиков и насосов. Тем не менее распределение воды между клеточными компартментами, цитозолем и органоидами клетки, между клеткой и интерстициальной жидкостью и её транспорт через биологические мембраны имеют огромное значение для гомеостаза клеток (в том числе для регулирования их объёма). *Поток воды через биологические мембраны* (осмос) *определяет разность осмотического и гидростатического давления по обе стороны мембраны.*

- **Осмос** — поток воды через полупроницаемую мембрану из компартмента с меньшей концентрацией растворённых в воде веществ в компартмент с большей их концентрацией. Другими словами, вода перетекает оттуда, где её химический потенциал ($\Delta\mu_{пола}$) выше, туда, где её химический потенциал ниже, так как наличие растворённых в воде веществ уменьшает химический потенциал воды.
- **Осмотическое давление** (рис. 2-9) определяют как давление раствора, прекращающее его разведение водой через полупроницаемую мембрану. Численно осмотическое давление при равновесном состоянии (вода перестала проникать через полупроницаемую мембрану) равно гидростатическому давлению.
- **Осмотический коэффициент** (Ф). Значение Ф для электролитов в физиологических концентрациях обычно менее 1 и по мере разведения раствора Ф приближается к 1.
- **Осмоляльность**. Термины «осмоль» и «осмоляльность» — внесистемные единицы. **Осмоль** (осм) — молекулярная масса растворённого вещества в граммах, делённая на число ионов или частиц, на которые оно диссоциирует в растворе. **Осмоляльность** (осмотическая концентрация) — степень концентрации раствора, выраженная в осмолях, а **осмоляльность раствора** ($Ф_{ic}$) выражают в осмолях на литр.
- **Осмотичность растворов**. В зависимости от осмоляльности растворы могут быть изоосмотическими, гипер- и гипоосмотическими (иногда применяют не совсем корректный термин «тонический», справедливый для простейшего случая — для электролитов). Оценка осмотичности растворов (или ци-

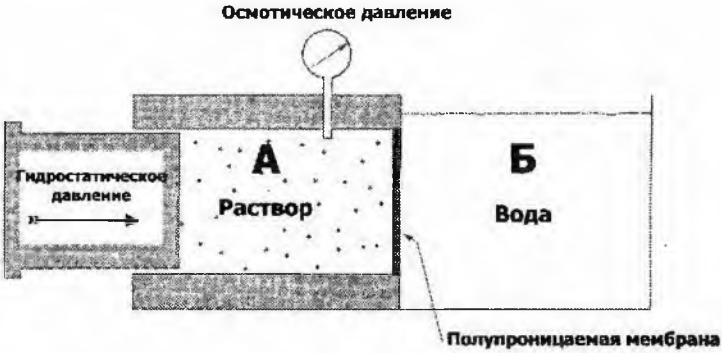


Рис. 2-9. Осмотическое давление [4]. Полупроницаемая мембрана разделяет отсеки А (раствор) и Б (вода). Осмотическое давление раствора измеряют в отсеке А. На раствор в отсеке А действует гидростатическое давление. При равенстве осмотического и гидростатического давлений устанавливается равновесие (вода не проникает через полупроницаемую мембрану). Осмотическое давление (π) описывает уравнение Вант Гоффа.

тозоля и межклеточной жидкости) имеет смысл только при сравнении двух растворов (например, А и Б, цитозоля и межклеточной жидкости, инфузионных растворов и крови). В частности, независимо от осмоляльности двух растворов между ними происходит осмотическое перемещение воды до достижения равновесного состояния. Такая осмотичность известна как *эффективная осмотичность* (тоничность для раствора электролитов).

- ✧ **Изоосмотический раствор А**: осмотическое давление растворов А и Б *одинаково*.
- ✧ **Гипоосмотический раствор А**: осмотическое давление раствора А *меньше* осмотического давления раствора Б.
- ✧ **Гиперосмотический раствор А**: осмотическое давление раствора А *больше* осмотического давления раствора Б.

- **Кинетика транспорта воды** через мембрану линейна, ненасыщаема и является функцией суммы движущих сил транспорта ($\Delta\mu_{\text{вода, сумма}}$), а именно разницы химического потенциала по обе стороны мембраны ($\Delta\mu_{\text{вода}}$) и разницы гидростатического давления ($\Delta\mu_{\text{давление воды}}$) по обе стороны мембраны.
- **Осмотическое набухание и осмотическое сморщивание клеток**. Состояние клеток при изменении осмотичности раствора электролита, в котором взвешены клетки, рассмотрено на рис. 2-10.

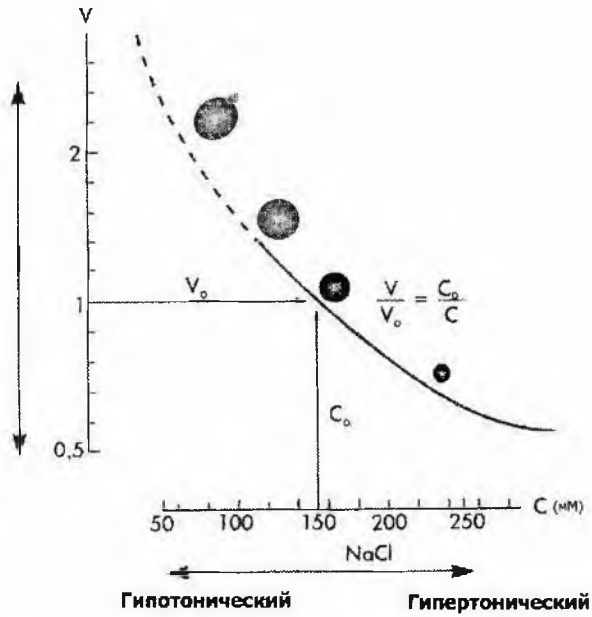


Рис. 2-10. Состояние взвешенных в растворе NaCl эритроцитов [4]. По абсциссе — концентрация (C) NaCl (мМ), по ординате — объём клеток (V). При концентрации NaCl 154 мМ (308 мМ осмотически активных частиц) объём клеток такой же, как и в плазме крови (изотоничный эритроцитам раствор NaCl, C_0, V_0). При увеличении концентрации NaCl (гипертонический раствор NaCl) вода выходит из эритроцитов, и они сморщиваются. При уменьшении концентрации NaCl (гипотонический раствор NaCl) вода входит в эритроциты, и они набухают. При гипотоничности раствора, примерно в 1,4 превышающей значение изотонического раствора, происходит разрушение мембраны (лизис).

- **Регуляция объёма клеток**. На рис. 2-10 рассмотрен простейший случай — взвесь эритроцитов в растворе NaCl. В этом модельном эксперименте *in vitro* получены такие результаты: если осмотическое давление раствора NaCl *увеличивается*, то вода покидает клетки путём осмоса, а клетки сморщиваются; если осмотическое давление раствора NaCl *уменьшается*, вода поступает в клетки, и клетки набухают. Но ситуация *in vivo* сложнее. В частности, клетки находятся не в растворе единственного электролита (NaCl), а в реальном окружении

множества ионов и молекул с разными физико-химическими характеристиками. Так, плазматическая мембрана клеток непроницаема для многих вне- и внутриклеточных веществ (например, белков); кроме того, в рассмотренном выше случае не учитывался заряд мембраны.

Заключение. Ниже суммированы данные о регуляции распределения воды между компартментами, разделёнными полупроницаемой мембраной (в том числе между клетками и внеклеточным веществом).

- Поскольку клетка содержит не проходящие через мембрану отрицательно заряженные белки, доннановские силы вызывают набухание клетки.
- Клетка реагирует на внеклеточную гиперосмоляльность накоплением в ней органических растворённых веществ.
- Градиент тоничности (эффективная осмоляльность) обеспечивает осмотический ток воды через мембрану.
- Вливание изотонических солевых и бессолевых растворов (5% глюкозы), а также введение NaCl (эквивалентно изотоническому солевому раствору) увеличивает объём межклеточной жидкости, но по-разному влияет на объём клеток и внеклеточную осмоляльность. В приведённых ниже примерах все расчёты даны исходя из следующих начальных значений: вся вода организма — 42 л (60% организма мужчины массой 70 кг), внутриклеточная вода — 25 л (60% всей воды), внеклеточная вода — 17 л (40% всей воды). Осмоляльность внеклеточной жидкости и внутриклеточной воды составляет 290 мосм.
  - ✧ **Изотонические солевые растворы**. Вливание изотонического солевого раствора (0,9% NaCl) увеличивает объём межклеточной жидкости, но не влияет на объём внутриклеточной жидкости.
  - ✧ **Изотонические бессолевые растворы**. Приём 1,5 л воды или вливание изотонического бессолевого раствора (5% глюкозы) увеличивает объём и межклеточной, и внутриклеточной жидкости.
  - ✧ **Хлорид натрия**. Введение в организм NaCl (эквивалентно изотоническому солевому раствору) увеличивает объём межклеточной воды, но уменьшает объём внутриклеточной воды.

Мембранный электрогенез

Различная концентрация ионов по обе стороны плазмолеммы всех клеток (см. табл. 2-1) приводит к трансмембранной разности электрического потенциала — $\Delta\mu$ — мембранного потенциала (МП, или V_m).

Мембранный потенциал

- **МП покоя** — разность электрических потенциалов между внутренней и наружной поверхностью мембраны в состоянии покоя, т.е. при отсутствии электрического или химического раздражителя (сигнала). В состоянии покоя поляризация внутренней поверхности клеточной мембраны имеет отрицательную величину, поэтому значение МП покоя тоже отрицательно.
  - ✧ **Величина МП** существенно зависит от типа клеток и их размеров. Так, МП покоя плазмолеммы нервных клеток и кардиомиоцитов варьирует от −60 до −90 мВ, плазмолеммы скелетного МВ — −90 мВ, ГМК около −55 мВ, эритроцитов примерно −10 мВ. Изменения величины МП описывают специальными терминами: **гиперполяризация** (увеличение величины МП), **деполяризация** (уменьшение величины МП), **реполяризация** (увеличение величины МП после деполяризации).
  - ✧ **Природа МП** определяется трансмембранными ионными градиентами (формируются непосредственно за счёт состояния ионных каналов, активности переносчиков, а опосредованно — за счёт активности насосов, в первую очередь Na^+-/K^+-АТФазы) и проводимостью мембраны.
  - ✧ **Трансмембранный ионный ток.** Сила тока (I), текущего через мембрану, зависит от концентрации ионов по обе стороны мембраны, МП и проницаемости мембраны для каждого иона.
    - ✦ Если мембрана проницаема для K^+, Na^+, Cl^- и других ионов, их суммарный ионный ток представляет собой сумму ионного тока каждого из ионов:

$$I_{суммарный} = I_{K+} + I_{Na+} + I_{Cl-} + I_{X+} + I_{X1} + ... + I_{Xn}.$$

Потенциал действия (ПД) рассмотрен в главе 5.

Транспортные мембранные пузырьки

Транспортные процессы клетки происходят не только через полупроницаемую мембрану, но и при помощи транспортных мембранных пузырьков, отделяющихся от плазмолеммы или сливающихся с ней, а также отделяющихся от различных внутриклеточных мембран и сливающихся с ними (рис. 2-11). При помощи таких мембранных пузырьков клетка поглощает из внеклеточной среды воду, ионы, молекулы и частицы (эндоцитоз), выделяет секреторные продукты (экзоцитоз) и осуществляет внутри клетки транспорт между органоидами. Все эти процессы основаны на исключительной лёгкости, с которой в водной фазе фосфолипидный бислой мембран выделяет («отшнуровывает») такие пузырьки (липосомы, суммарно называемые эндосомами) в цитозоль и сливает-

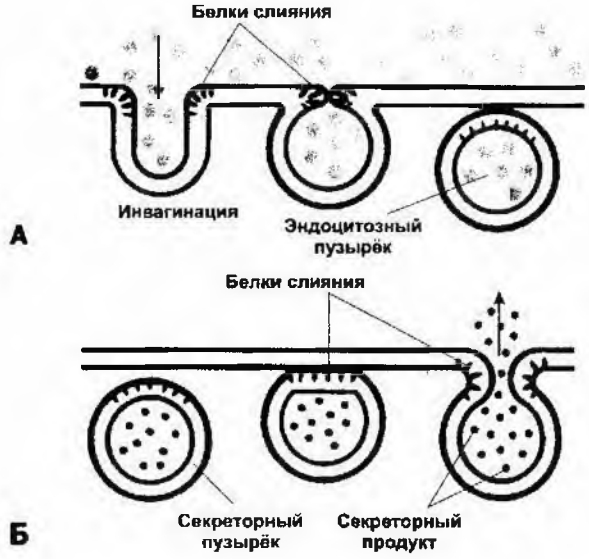


Рис. 2-11. Эндоцитоз (А) и экзоцитоз (Б) [11]. При эндоцитозе участок плазматической мембраны впячивается и замыкается. Образуется эндоцитозный пузырёк, содержащий поглощённые частицы. При экзоцитозе мембрана транспортных или секреторных пузырьков сливается с плазматической мембраной и содержимое пузырьков высвобождается во внеклеточное пространство. В слиянии мембран участвуют специальные белки.

ся с ними. В ряде случаев идентифицированы мембранные белки, способствующие слиянию фосфолипидных бислоёв.

- **Эндоцитоз** (*эндо* — внутренний, внутрь + греч. *kytos* — клетка + греч. *osis* — состояние, процесс) — поглощение (интернализация) клеткой веществ, частиц и микроорганизмов (рис. 2-11, А). Варианты эндоцитоза — пиноцитоз, опосредуемый рецепторами эндоцитоз и фагоцитоз.
  - ✧ **Пиноцитоз** (греч. *pino* — пить + греч. *kytos* — клетка + греч. *osis* — состояние, процесс) — процесс поглощения жидкости и растворённых веществ с образованием небольших пузырьков. Пиноцитозные пузырьки формируются в специализированных областях плазматической мембраны — окаймлённых ямках (рис. 2-12).
  - ✧ **Опосредуемый рецепторами эндоцитоз** (см. рис. 2-12) характеризуется поглощением из внеклеточной жидкости конкретных макромолекул. Ход процесса: связывание лиганда и мембранного рецептора → концентрирование комплекса *лиганд—рецептор* на поверхности окаймлённой ямки → погружение в клетку внутри окаймлённого пузырька. Подобным образом клетка поглощает трансферрин, холестерол вместе с ЛПНП и многие другие молекулы.
  - ✧ **Фагоцитоз** (греч. *phagein* — поедать, пожирать + греч. *kytos* — клетка + греч. *osis* — состояние, процесс) — поглощение

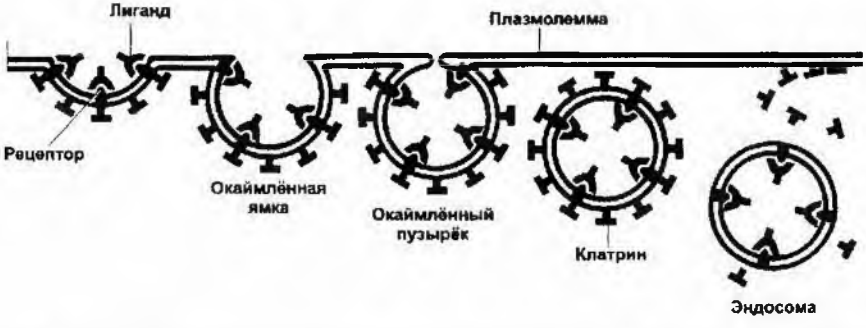


Рис. 2-12. Опосредуемый рецепторами эндоцитоз [11]. Многие внеклеточные макромолекулы (трансферрин, ЛПНП, вирусные частицы и др.) связываются со своими рецепторами в плазмолемме. Образуются клатриновые окаймлённые ямки, а затем — окаймлённые пузырьки, содержащие комплекс лиганд—рецептор. Окаймлённые пузырьки после освобождения от клатрина — эндосома. Внутри эндосом лиганд отщепляется от рецептора.

крупных частиц (например, микроорганизмов или остатков клеток). Фагоцитоз (рис. 2-13) осуществляют специальные клетки — фагоциты (макрофаги, нейтрофильные лейкоциты). В ходе фагоцитоза образуются большие эндоцитозные пузырьки — **фагосомы**. Фагосомы сливаются с лизосомами и формируют **фаголизосомы**. Фагоцитоз индуцируют сигналы, воздействующие на рецепторы в плазмолемме фагоцитов. Подобными сигналами служат АТ (также компонент комплемента C3b), опсонизирующие фагоцитируемую частицу (такой фагоцитоз известен как иммунный).

- **Экзоцитоз** (*экзо* — наружный, наружу + греч. *kytos* — клетка + греч. *osis* — состояние, процесс), или секреция, — процесс, при котором внутриклеточные секреторные пузырьки (например, синаптические) и секреторные пузырьки и гранулы сливаются с плазмолеммой, а их содержимое освобождается из клетки (см. рис. 2-11, Б). Процесс секреции может быть спонтанным и регулируемым.

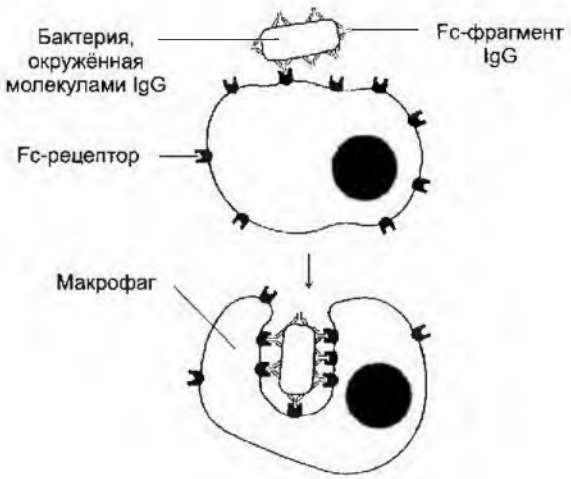


Рис. 2-13. Фагоцитоз [11]. Бактерия, покрытая молекулами IgG, эффективно фагоцитируется макрофагом или нейтрофилом. Fab-фрагменты IgG связываются с антигенными детерминантами на поверхности бактерии, после чего те же молекулы IgG своими Fc-фрагментами взаимодействуют с рецепторами Fc-фрагментов, расположенными в плазматической мембране фагоцита, и активируют фагоцитоз.

Обобщение главы

Плазматическая мембрана состоит из белков, расположенных между двумя слоями фосфолипидов. Интегральные белки погружены в толщу липидного бислоя или пронизывают мембрану насквозь. Периферические белки прикреплены к наружной поверхности клеток.

Пассивное движение растворённых веществ через мембрану определяется их градиентом и достигает равновесия в тот момент, когда прекращается движение растворённых частиц.

Простая диффузия – прохождение жирорастворимых веществ через плазматическую мембрану путём диффузии между бислоем липидов.

Облегчённая диффузия – прохождение водорастворимых веществ и ионов через гидрофильные пути, созданные встроенными в мембрану интегральными белками. Прохождение небольших ионов опосредовано специфическими белками ионных каналов.

Активный транспорт – использование метаболической энергии для перемещения растворённых частиц против градиентов их концентрации.

Быстрый переход воды через плазматические мембраны происходит посредством канальных белков, так называемых аквапоринов. Движение воды является пассивным процессом, активируемым разницей в осмотическом давлении.

Клетки регулируют свой объём, перемещая растворённые частицы внутрь или наружу, создавая осмотическую тягу для входа или выхода воды соответственно.

Мембранный потенциал покоя определяется пассивным движением ионов через постоянно открытые каналы. В мышечной клетке, например, проницаемость мембраны для ионов натрия ниже в сравнении с ионами калия и мембранный потенциал покоя создаётся пассивным выходом ионов калия из клетки.

Транспортные мембранные пузырьки – основное средство передвижения белков и липидов внутри клетки.

Важнейшие функции мембран: мембраны контролируют состав внутриклеточной среды, обеспечивают и облегчают межклеточную и внутриклеточную передачу информации, обеспечивают образование тканей с помощью межклеточных контактов.

Глава 3

ФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Функции организма выполняют органы и системы органов, состоящие из тканевых элементов. Главный тканевый элемент — клетка. Другими словами, выполнение функций организма определяется функциями клеток. Любую функцию клетки осуществляют при помощи конкретных белков, информация о химической структуре которых записана в эндогенной клеточной программе — генах (сумма генов — клеточный геном).

В этой главе описаны функции отдельных органоидов клетки, а также функции клеток, осуществляемые при помощи сочетанной работы разных органелл, а именно: реализация генетической информации (от гена до белка) и её регуляция, внутриклеточная подвижность (молекулярные моторы, или хемомеханические преобразователи), деградация внутриклеточного и поглощённого клеткой материала (внутриклеточное пищеварение), клеточный цикл и его регуляция.

Органеллы

Клетка состоит из трёх основных компартментов: плазматической мембраны (её функции рассмотрены в гл. 2), ядра (включая ядерный геном) и цитоплазмы (цитозоль с находящимися в нём структурированными субклеточными единицами — органеллами). Цитозоль содержит органеллы, цитоскелет и включения. Органелла (органоид) — специализирующийся на выполнении конкретной функции и метаболически активный компонент цитоплазмы (рис. 3-1). К органеллам относят свободные рибосомы, гранулярную эндоплазматическую сеть (шероховатый эндоплазматический ретикулум), гладкую эндоплазматическую сеть (гладкий эндоплазматический ретикулум), митохондрии, комплекс Гольджи, центриоли,



Рис. 3-1. Органеллы и включения.

окаймлённые пузырьки, лизосомы и пероксисомы. Относительное расположение компонентов внутри клетки не хаотично; каждый компонент занимает положение, оптимальное для выполнения его специализированной функции.

Ядро

23 пары хромосом (диплоидный набор: 22 × 2 + XY у мужчин и 22 × 2 + 2X у женщин) ядра соматической клетки содержат ядерный геном. Реализация генетической информации (транскрипция и процессинг, рис. 3-2) и другие функции ядра происходят при участии ДНК и разных видов РНК.

- **Хроматин.** Термином «хроматин» обозначают комплекс ядерной ДНК с белками (гистоны, негистоновые белки).

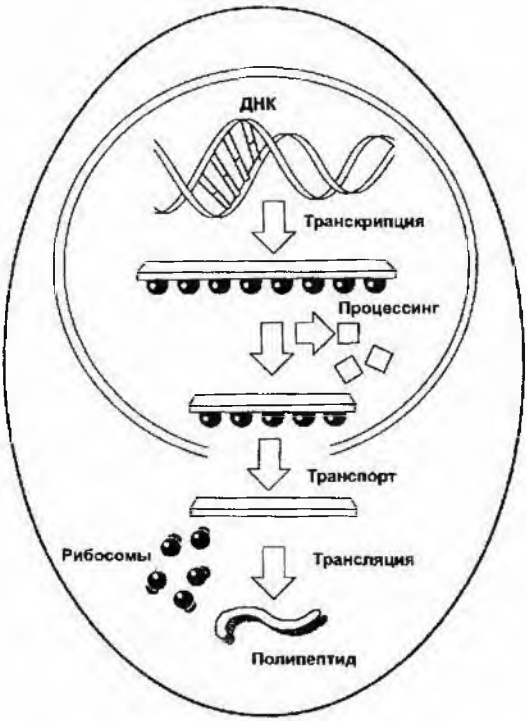


Рис. 3-2. Этапы реализации генетической информации [11, подробнее см. на рис. 3-13]. В ходе транскрипции на ДНК-матрице синтезируется комплементарная ДНК — длинная молекула РНК (первичный транскрипт), содержащая последовательности экзонов и интронов. По завершении синтеза РНК-транскрипта последовательности интронов удаляются (процессинг), что делает молекулу РНК значительно короче. Эта мРНК выходит из ядра в цитоплазму и соединяется с рибосомами. мРНК продвигается сквозь рибосому, и её нуклеотидная последовательность транслируется в соответствующую последовательность аминокислот создаваемой полипептидной цепи.

- ДНК. Молекула ДНК построена из двух полинуклеотидных цепей, образованных из нуклеотидов.
- **Ген** — участок молекулы ДНК, кодирующий последовательность аминокислот в полипептидной цепи. Экспрессия гена (см. рис. 3-2) протекает по схеме: **транскрипция** (синтез первичного транскрипта на матрице ДНК) → **процессинг** (об-

разование мРНК) → **трансляция** (считывание информации с мРНК) → **сборка полипептидной цепи** (включение аминокислот в полипептидную цепь на рибосомах) → **посттрансляционная модификация** [добавление к полипептиду разных химических группировок, например фосфатных (фосфорилирование), карбоксильных (карбоксилирование) и т.д.].

- **РНК** — полинуклеотид, сходный по химическому составу с ДНК, но содержащий в нуклеотидах рибозу вместо дезоксирибозы и азотистое основание урацил (U) вместо тимина (T). Различают РНК матричную (мРНК), транспортную (тРНК) и рибосомную (рРНК). Катализирует синтез полимеров рРНК, мРНК и тРНК на матрице ДНК соответственно РНК-полимераза I, II и III.
- **Геном**. Различают ядерный и митохондриальный геномы. Ядерный геном — полный комплект генов (примерно 60 000 на ядро диплоидной клетки, в гаплоидном наборе — около 24 000 генов) в хромосомах. Кариотип описывает количество и структуру хромосом. Гаплоидный набор — 23 хромосомы ($3{,}5 \times 10^9$ пар нуклеотидов) — характерен для гамет (зрелых половых клеток), а диплоидный набор — стандарт хромосом (23×2) — для соматических клеток. Ядерный геном содержит гены, кодирующие полипептиды (примерно 2% генома), РНК (около 20% генома) и повторяющиеся последовательности (более 50% генома) неясного назначения.
- **Ядрышко** — компактная структура в ядре интерфазных клеток. Основные функции ядрышка — синтез рРНК (транскрипция и процессинг рРНК) и образование СЕ рибосом. Транскрипция рРНК происходит в хромосомах 13, 14, 15, 21 и 22.
- **Нуклеоплазма** содержит рибонуклеопротеины, ядерные рецепторы, ферменты (в том числе АТФазы, ГТФазы, ДНК- и РНК-полимеразы) и множество других молекул (онкогены, факторы транскрипции, белки теплового шока, вирусные ДНК, влияющие на транскрипцию и процессинг РНК).

Рибосомы

Рибосома состоит из большой и малой СЕ, содержащих различные типы рРНК и белки. Функция рибосом — трансляция (считывание кода мРНК и сборка полипептидов).

Гранулярная эндоплазматическая сеть

Гранулярная эндоплазматическая сеть (шероховатый эндоплазматический ретикулум) — система плоских мембранных цистерн с находящимися на их наружной поверхности рибосомами. Рибосомы связываются с мембранами сети при помощи рибофоринов. В шероховатой эндоплазматической сети происходит синтез белков для плазматической мембраны, лизосом, пероксисом, а также синтез белков на экспорт, т.е. предназначенных для экзоцитоза.

Гладкая эндоплазматическая сеть

Гладкий ретикулум — система анастомозирующих мембранных каналов, пузырьков и трубочек — не содержит рибофоринов и по этой причине не связан с рибосомами. Функции гладкой эндоплазматической сети многообразны: это синтез стероидных гормонов, детоксикация (например, фенобарбитала при помощи оксидаз в гепатоцитах), депонирование ионов кальция.

Митохондрии

Митохондрии чаще имеют форму цилиндра диаметром 0,2–1 мкм и длиной до 7 мкм (в среднем около 2 мкм). У митохондрий две мембраны — наружная и внутренняя; последняя образует кристы. Между наружной и внутренней мембранами находится межмембранное пространство. Внемембранный объём митохондрии — матрикс.

Митохондрии выполняют в клетке множество функций: окисление в цикле Кребса, транспорт электронов, хемиосмотическое сопряжение, фосфорилирование АДФ, сопряжение окисления и фосфорилирования, функцию контроля внутриклеточной концентрации кальция, синтез белков, образование тепла.

Комплекс Гольджи

Комплекс Гольджи образован стопкой из 3–10 уплощённых и слегка изогнутых цистерн с расширенными концами. Цистерны комплекса Гольджи образуют три основных компартмента: цис-сторону, транс-сторону, промежуточный компартмент. Комплекс Гольджи — основная органелла клетки, где осуществляется биохимическая модификация веществ, большую часть которой составляет прикрепление углеводных комплексов к белкам и липидам, их упаковка и сортировка для дальнейшего транспорта.

Лизосомы

Лизосомы — окружённые мембраной округлые пузырьки — образуются из эндосом путём включения в них лизосомных гидролаз и лизосомных мембранных белков после их синтеза в гранулярной эндоплазматической сети и процессинга в комплексе Гольджи. Известно более 50 лизосомных ферментов: рибонуклеазы, дезоксирибонуклеазы, катепсины, сульфатазы, β-глюкуронидазы, фосфолипазы, гликозидазы, липазы и др. Лизосомные ферменты наиболее активны в кислой среде (pH=5,0), для поддержания которой в мембрану лизосомы встроен протонный насос (H^+-, K^+-АТФаза).

Лизосомы участвуют во внутриклеточном пищеварении — в переваривании материала внутриклеточных компонентов (аутофагия) или частиц, различными путями попавших в клетку (гетерофагия). При нарушении функции лизосом развиваются так называемые лизосомные болезни накопления.

Пероксисомы

Пероксисомы — мембранные пузырьки размером 0,1–1,5 мкм с электронно-плотной сердцевиной. Они особенно многочисленны в клетках печени и почек. В составе мембраны органеллы находятся специфичные для пероксисом белки — пероксины, а в матриксе — матричные белки, в том числе более 40 ферментов (например, каталаза и пероксидаза), катализирующие анаболические (биосинтез желчных кислот) и катаболические (β-окисление длинных цепей жирных кислот, H_2O_2-зависимое дыхание, деградация ксенобиотиков) процессы. Все компоненты пероксисом поступают из цитозоля. Продолжительность жизни пероксисом 5–6 сут. Новые органеллы возникают из предсуществующих путём их деления. Пероксисомы увеличиваются в размерах по мере поступления в них белков из цитозоля, и от них отделяются новые пероксисомы.

Цитозоль

Жидкая часть цитоплазмы (цитозоль) составляет около половины объёма клетки. Помимо воды, в цитозоле присутствуют ионы, множество химических соединений разной природы, макромолекулы. К макромолекулярным комплексам относятся **апоптосомы** — активаторы каспаз при регулируемой гибели клеток, а также **протеосомы** — комплексы нелизосомных протеаз, осуществляющие вместе с убиквитинами деградацию короткоживущих белков.

Включения

К разнородной группе включений относят находящиеся в цитозоле единичные или группы гранул и капель: гликогена, липидов, пигментов, липофусцина. Так, липиды содержатся в цитоплазме как капли самых различных размеров и плотности, они не связаны с клеточными мембранами, содержат триглицериды как источник энергии и холестерол, используемый для синтеза стероидов. В каком-то смысле включением, фактически занимающим весь объём эритроцита, можно назвать гемоглобин.

Цитоскелет

Трёхмерная цитоплазматическая сеть волокнистых и трубчатых структур различного типа формирует цитоскелет. К элементам цитоскелета относят микротрубочки, промежуточные филаменты, микрофиламенты (тонкие, или актиновые нити, а также толстые, или миозиновые нити). Цитоскелет придаёт клетке определённую форму и выполняет множество других функций (например, подвижность клетки, внутриклеточный транспорт).

Микротрубочки

Микротрубочки состоят из 13 тубулиновых протофиламентов (нитей), идущих по спирали; нити имеют диаметр 24 нм и длину несколько микрометров. Каждая нить собрана из субъединиц (СЕ) — чередующихся димеров α- и β-тубулина. Микротрубочки участвуют в поддержании формы клетки, в транспорте макромолекул и органелл, обеспечивают расхождения хромосом при делении клеток, подвижность жгутиков и ресничек, движение сперматозоидов (см. ниже раздел «Молекулярные моторы»). Для микротрубочек характерна полярность, т.е. микротрубочки — динамичные структуры, постоянно растущие с одного конца (полимеризация) и деполимеризующиеся с другого конца. Микротрубочки входят в состав базального тельца, центриоли и аксонемы.

- **Органеллы, содержащие микротрубочки**
  - ✧ **Базальное тельце** (рис. 3-3, I) состоит из девяти триплетов микротрубочек, расположенных в основании реснички или жгутика; служит матрицей при организации аксонемы.
  - ✧ **Центриоли** имеют цилиндрическую форму, диаметр 150 нм и длину до 500 нм; их стенка состоит из девяти триплетов

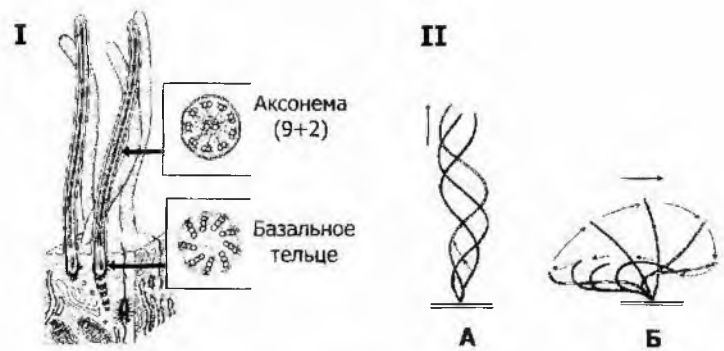


Рис. 3-3. I. Ресничка — тонкий вырост на поверхности клетки [11]. Стержень реснички образован аксонемой — системой микротрубочек 9+2. В основании реснички расположено базальное тельце, служащее матрицей для формирования аксонемы. **II. Характер движения жгутика (А) и реснички (Б)**. Несмотря на то что молекулярная основа подвижности у жгутиков и ресничек одинакова, характер их движения различен. Жгутики обычно длиннее ресничек, и для них характерно синусоидальное движение, в отличие от циклических волнообразных изгибов ресничек.

микротрубочек. Центриоль — центр организации митотического веретена — участвует в делении клетки.

✧ **Аксонема** (см. рис. 3-3, I) состоит из девяти периферических пар микротрубочек и двух расположенных центрально одиночных микротрубочек. В состав ручек периферических пар входит белок динеин, содержащий 2–3 глобулярные головки, соединённые с гибкой фибриллярной частью молекулы. Аксонема — основной структурный элемент реснички и жгутика.

- **Ресничка** — вырост клетки длиной 5–10 мкм и шириной 0,2 мкм, содержащий аксонему (см. рис. 3-3, I). Реснички имеются в эпителиальных клетках воздухопроводящих и половых путей, перемешают слизь с инородными частицами и остатками отмерших клеток и создают ток жидкости около клеточной поверхности.
- **Жгутик** в сперматозоиде имеет длину 50–55 мкм и толщину 0,2–0,5 мкм и содержит аксонему.

Промежуточные нити

Промежуточные нити (филаменты) состоят из белков, специфичных для определённых клеточных типов; имеют диаметр 8–11 нм.

Различают цитокератины эпителия, десмины мышц, виментины мезенхимы, ламины ядерной оболочки, а также нейрофиламенты, глиофиламенты и чётковидные волокна хрусталика. Промежуточные нити создают внутриклеточный каркас, обеспечивают упругость клетки, поддерживают упорядоченность расположения компонентов цитоплазмы. Иммуноцитохимические реакции с АТ конкретных типов промежуточных нитей нашли применение в цитодиагностике генеза опухолей.

Микрофиламенты

Две переплетённые нити фибриллярного актина (F-актин, рис. 3-4, А), составленные из глобулярного актина (G-актин), формируют микрофиламенты (тонкие нити) диаметром 6 нм. Актиновые микрофиламенты образуют скопления по периферии клетки и связаны с плазмолеммой посредством белков (α-актинин, винкулин, талин). Эти тонкие нити могут также взаимодействовать с миозином толстых нитей, образуя актомиозиновый хемомеханический преобразователь (см. ниже раздел «Молекулярные моторы»).

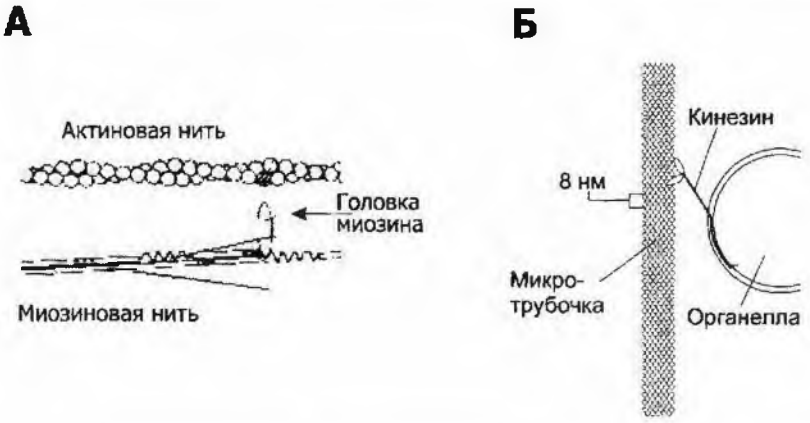


Рис. 3-4. Хемомеханические преобразователи [11]. А. В актомиозиновом молекулярном моторе происходит расщепление АТФ при взаимодействии актина тонких нитей (тонкие филаменты) с головкой миозина, отходящей от миозиновой (толстой) нити. Освобождённая энергия используется для взаимного перемещения относительно друг друга актиновых и миозиновых нитей. Б. Кинезин обеспечивает транспорт органелл из одной части клетки в другую вдоль микротрубочек. Шаг перемещения кинезина по поверхности микротрубочки составляет 8 нм.

- **Полярность микрофиламентов**. Как и микротрубочки, микрофиламенты полярны; присоединение (полимеризация) СЕ G-актина происходит на (+)-конце. Известны токсины, которые связываются с актином и блокируют его полимеризацию, нарушая тем самым подвижность клеток, фагоцитоз и цитокинез. К таким токсинам относятся цитохалазины и фаллоидин.
- **Функции микрофиламентов**
  - ✧ **Изменение консистенции цитозоля**, переход золя в гель и обратно (например, для изменения вязкости примембранной цитоплазмы при образовании псевдоподии).
  - ✧ **Подвижность немышечных клеток** (например, нейтрофилов и макрофагов) связана с изменением формы клеточной поверхности вследствие регулируемой полимеризации актина.
  - ✧ **Стабилизация локальных выпячиваний плазматической мембраны** связана с пучками поперечно сшитых актиновых филаментов (например, в микроворсинках эпителиальных клеток кишки, где пучок параллельных микрофиламентов образует их сердцевину).

Молекулярные моторы

Многие внутриклеточные процессы связаны с перемещением различных объектов (например, органелл, макромолекул). Реализацию таких процессов осуществляют так называемые молекулярные моторы, или хемомеханические преобразователи. При работе молекулярных моторов энергия, накопленная в макроэргических связях АТФ или ГТФ, расходуется на выполнение механической работы. В хемомеханических преобразователях, использующих энергию расщепления АТФ, происходит взаимодействие, как минимум, 2 белков; один из этих белков — АТФаза. К таким АТФазам относятся миозин, динеин и кинезин. Входящий в состав клатриновых пузырьков динамин расщепляет ГТФ.

- **Актомиозиновый хемомеханический преобразователь** расщепляет АТФ при взаимодействии актина и миозина (рис. 3-4, А). Актомиозиновый мотор осуществляет мышечное сокращение, а также различные перемещения в немышечных клетках.
- **Тубулинкинезиновый молекулярный мотор**. Кинезины и тубулины микротрубочек образуют молекулярный мотор (рис. 3-4, Б), который обеспечивает внутриклеточный транспорт орга-

нелл и перемещение хромосом вдоль микротрубочек в ходе клеточного деления. Перемещение органелл вдоль микротрубочек с участием кинезинов осуществляется в направлении (+)-конца микротрубочек с шагом 3 нм при развиваемой силе 0,15 пН.

- **Тубулиндинеиновый мотор** входит в состав аксонемы ресничек, жгутиков и других органоидов (см. рис. 3-3) и функционирует за счёт расщепления АТФ динеином. При расщеплении АТФ глобулярная головка динеина скользит по поверхности микротрубочки по направлению к её (−)-концу. Этот механизм аналогичен скольжению элементов актомиозинового хемомеханического преобразователя в мышце.
- **Динамин**. Присоединение к динамину ГТФ инициирует формирование механохимической молекулярной пружины из плотно упакованных колец динамина с шагом в 11 нм вокруг шейки эндоцитозного пузырька (см. рис. 2-11). При гидролизе ГТФ расстояние между смежными кольцами увеличивается до 22 нм. Таким образом, ГТФаза динамина катализирует расщепление ГТФ и тем самым растяжение пружины с последующим отрывом окружённого клатрином эндоцитозного пузырька от плазмолеммы.

Динеинкинезиновый молекулярный мотор принимает участие в аксональном транспорте. Движение органелл от тела нервной клетки направляется кинезином, а движение от нервного окончания к телу клетки направляется динеином.

Депо кальция

Цистерны гладкой эндоплазматической сети многих клеток специализированы для накопления в них Ca^{2+} путём постоянного откачивания Ca^{2+} из цитозоля, где нормальное содержание Ca^{2+} находится на уровне 10^{-7} М. Подобные депо кальция функционируют в любой клетке (гладкая эндоплазматическая сеть). Особенно велика роль кальциевых депо в скелетной и сердечной мышцах, нейронах, хромаффинных клетках, яйцеклетке, эндокринных клетках и т.д. Различные сигналы (например, гормоны, нейромедиаторы, факторы роста) влияют на функции клеток и их пролиферацию, изменяя концентрацию в цитозоле внутриклеточного посредника — Ca^{2+}. Например, условием сокращения мышечных элементов является резкое повышение концентрации Ca^{2+} в цито-

золе. Для этого необходимо постоянно откачивать ионы кальция из цитозоля и накапливать их в специальных депо, образованных Ca^{2+}-запасающими цистернами гладкой эндоплазматической сети (в мышечных элементах их называют саркоплазматическим ретикулумом — СР). Внутри цистерн находятся **Ca^{2+}-связывающие белки** (кальсеквестрин, кальретикулин и др.) В мембрану цистерн-депо Ca^{2+} встроены **Ca^{2+}-насосы** (Ca^{2+}-АТФаза), постоянно закачивающие Ca^{2+} внутрь цистерн, и **Ca^{2+}-каналы**, через которые происходит выброс Ca^{2+} из депо при поступлении сигнала (см. подробнее в гл. 7 и на рис. 7-4).

Клеточный цикл

Клеточный цикл (рис. 3-5) состоит из митоза (М-фаза, см. рис. 3-12) и интерфазы. В интерфазе последовательно различают фазы G_1, S и G_2.

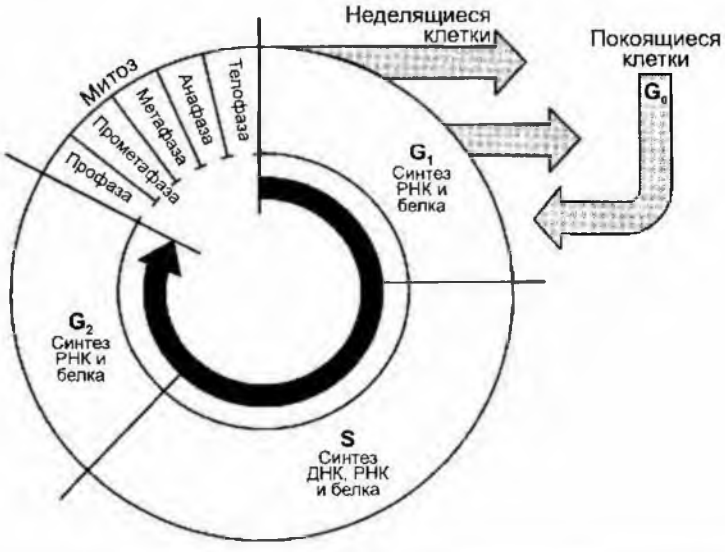


Рис. 3-5. Стадии клеточного цикла [11]. В клеточном цикле различают митоз — сравнительно короткую фазу М и более длительный период — интерфазу. Фаза М состоит из профазы, прометафазы, метафазы, анафазы и телофазы; интерфаза складывается из фаз G_1, S и G_2. Клетки, выходящие из цикла, более не делятся и обычно специализируются. Клетки в фазе G_0 обычно не возвращаются в цикл.

Пролиферация клеток, происходящая путём митоза, жёстко регулируется множеством молекулярных сигналов. Регуляторы клеточного цикла и митоза подразделяются на внутриклеточные и межклеточные.

- **Внутриклеточные молекулярные сигналы** многочисленны, среди них в первую очередь следует назвать собственно регуляторы клеточного цикла (циклины, циклинзависимые протеинкиназы, их активаторы и ингибиторы) и онкосупрессоры.
- **Межклеточные сигналы**. Регуляция клеточного цикла и пролиферация (или блок пролиферации) клеток регулируются внеклеточными сигналами в виде гормонов (например, гормон роста, эстрогены, ФСГ), цитокинов (например, ИЛ и интерфероны), факторов роста (например, фактор роста эпидермиса). Некоторые из таких молекулярных сигналов расцениваются как стимулирующие митогенную активность факторы (**митогены**). Существенное влияние на пролиферативную активность клеток оказывают и контакты с элементами межклеточного матрикса (например, с ламинином и фибронектином). После взаимодействия с соответствующими рецепторами такие митогенные сигналы (в значительном числе случаев при помощи связанных с G-белками протеинкиназ) передаются на соответствующие участки генома, активируя транскрипцию контролирующих фазы клеточного цикла генов (например, циклинзависимых протеинкиназ). Взаимодействие лигандов с рецепторами и дальнейший внутриклеточный перенос информационного сигнала рассмотрены в главе 4 («Межклеточные взаимодействия»).

Экспрессия генов

В этом разделе рассмотрена экспрессия генов и её регуляция. Экспрессия генов происходит в несколько этапов: транскрипция → процессинг → трансляция → посттрансляционная модификация. На каждом из этих этапов на макромолекулы в виде гена, первичного транскрипта, мРНК, полипептида и белка воздействуют различные регуляторные факторы.

Транскрипция

Транскрипция — первый этап реализации генетической информации — приводит к появлению на матрице ДНК первичного

транскрипта (РНК), состоящего из линейной последовательности транскрибированных интронов и экзонов. ДНК служит только матрицей для синтеза РНК и в ходе транскрипции не изменяется. В основе механизма транскрипции (полимеразная реакция, катализируемая РНК-полимеразами) находится принцип комплементарного спаривания оснований. Синтез РНК начинается в определённых последовательностях (сайтах) ДНК — промоторах и завершается в сайтах терминации.

Процессинг

Первичные транскрипты подвергаются ряду ковалентных модификаций (модификации концов пре-мРНК и сплайсинг), в результате осуществления которых формируется способная к трансляции зрелая мРНК.

Трансляция

Для синтеза полипептидной цепи необходимы следующие основные компоненты: аминокислоты, тРНК (около 50 разных тРНК), мРНК, рибосомы, источники энергии (АТФ и ГТФ), белковые факторы инициации, элонгации и терминации трансляции.

Посттрансляционные изменения

Полипептидные цепи могут подвергаться структурным модификациям в виде удаления части цепи (частичный протеолиз), присоединения одного или нескольких низкомолекулярных лигандов (ковалентные модификации), приобретения белком естественной для него (нативной) конформации (фолдинг полипептида, формирование белка из отдельных полипептидов — СЕ белка).

Ингибиторы матричного биосинтеза

Большая группа веществ ингибирует матричный синтез ДНК (репликацию), РНК (транскрипцию), полипептида (трансляцию). К таким веществам относятся антибиотики, токсины, интерфероны, а также вирусы.

- **Антибиотики** применяются в качестве противоопухолевых (курсы хемотерапии) и антибактериальных ЛС.
- **Вирусы**. Генетический материал вирусов — ДНК или РНК. После заражения клеток синтез вирусных ДНК, РНК и белков происходит за счёт ферментов, субстратов и источников энергии клетки-хозяина, но прекращается собственный синтез.
- **Токсины** (α-аманитин, рицин, бактериальные).

- **Интерфероны** секретируются некоторыми клетками в ответ на заражение вирусами и препятствуют распространению вирусной инфекции, стимулируя синтез ферментов, способных разрушать мРНК вирусов, и прекращая синтез белков на рибосомах инфицированных вирусов, препятствуя тем самым экспрессии вирусных генов в заражённых клетках.

Регуляция экспрессии генов

- ***In vivo*** не более 1% ядерных генов доступно для транскрипции. Все потенциально доступные для экспрессии гены (следовательно, синтезируемые полипептиды) подразделяются на конститутивные (транскрибируются постоянно и во всех клетках, например, гены ферментов гликолиза, разных РНК, альбумина и некоторых других белков) и клеточно-специфические (например, гены α- и β-цепей глобина транскрибируются в эритроидных клетках-предшественницах). Эти последние, а также некоторые другие гены подвергаются адаптивной регуляции и являются объектами индуцибельных воздействий (положительного контроля) или репрессии (негативного контроля). Другими словами, *транскрибируемые гены и экспрессируемые полипептиды подразделяются на конститутивные, индуцируемые и репрессируемые.* Все остальные структурные гены *in vivo* репрессированы необратимо.
  - ✧ **Конститутивный синтез** происходит в любой клетке всегда и в относительно постоянных количествах, независимо от влияний на клетку.
  - ✧ **Регулируемый синтез** (индуцируемый и репрессируемый) контролируется влияниями на клетку и её ядерный геном.
- ***In vitro*** в принципе может транскрибироваться весь геном, что доказано клонированием организмов из соматических клеток.
- **Регуляция экспрессии** конкретных генов в конкретных клетках определяется множеством внутриклеточных и межклеточных факторов, оперирующих на уровне межклеточных взаимодействий, отдельных клеток, их хромосом и генов, а также на разных этапах экспрессии гена.

Генетическая изменчивость

Отдельные гены, хромосомы и геном в целом (как под влиянием внешних факторов, так и в результате сбоев различных меха-

низмов) постоянно претерпевают разнообразные изменения. Хотя существуют механизмы репарации (восстановления) ДНК, часть повреждений или ошибок сохраняется. Изменения в последовательности и числе нуклеотидов в ДНК, не исправленные ферментами репарации, — **«мутации»**.

Различают мутации в соматических клетках (фенотипически проявляются только в мутировавшей клетке или её потомстве) и мутации в половых клетках. Только последние потенциально могут передаваться по наследству и проявляться в фенотипе потомства, в том числе и в виде наследственных заболеваний.

- **Мутагены**. Причинами мутаций могут быть различные факторы. Мутагены (равно и вызываемые ими мутации) классифицируют по происхождению (источнику) на эндогенные и экзогенные, а по природе на физические, химические и биологические.
- **Частота мутаций**. Средняя частота возникновения мутаций в структурных локусах оценена в пределах от 10^{-5} до 10^{-6} на одну гамету за каждое поколение. Весь геном содержит 3×10^9 пар оснований. Другими словами, каждое последующее поколение приобретает несколько десятков мутаций. В широко известном научному и медицинскому сообществу и ежедневно пополняемом «Каталоге наследственных заболеваний человека» (OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>) по состоянию на август 2004 г. перечислено не менее 4600 моногенных болезней, вызываемых мутациями конкретного гена. Для значительного числа поражённых генов идентифицированы разные аллели, количество которых при некоторых моногенных болезнях достигает десятков и сотен.
- **Типы генных мутаций**
  - ✧ По характеру изменений в составе гена различают делеции, дупликации, инверсии, вставки, транзиции, миссенс- и нонсенс-мутации.
  - ✧ По последствиям генные мутации подразделяют на нейтральные, регуляторные и динамические, а также на миссенс- и нонсенс-мутации.
- **Хромосомные мутации** (аберрации) характеризуются изменением структуры отдельных хромосом. При них последовательность нуклеотидов в генах обычно не меняется, но изменение

количества или положения генов при аберрациях может привести к генетическому дисбалансу, что пагубно сказывается на нормальном развитии организма. Различают внутрихромосомные, межхромосомные и изохромосомные аберрации.

- **Изменения генома**. Геномные мутации характеризуются изменением количества хромосом. У человека известны полиплоидия (в том числе тетраплоидия и триплоидия) и анеуплоидия.
- **Типы наследования**. Для любого моногенного заболевания существенной характеристикой является тип наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, сцепленный с хромосомой X (доминантный и рецессивный), голандрический (сцепленный с хромосомой Y) и митохондриальный.

Обобщение главы

Все клетки человеческого организма обладают сходным основным набором структур, осуществляющих главные функции клетки. Эти структуры входят в состав трёх основных компартментов клетки: плазматической мембраны, ядра (включая ядерный геном) и цитоплазмы с органеллами.

Клеточное ядро вместе с ядрышком и ядерным комплексом является местом расположения хромосом и ДНК-направляемого синтеза РНК.

Все органеллы окружены одинаковым в основных чертах типом мембраны, белково-липидным бимолекулярным слоем.

Каждый тип органелл имеет специфические вариации в липидном и белковом составе, определяющие особенности их функций.

Доставка молекул к различным отделам внутри клетки и во внеклеточное пространство осуществляется потоком белков или потоком везикул.

Глава 4

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Межклеточные взаимодействия подразделяются на два класса — формообразующие (формирующие тканевые и органные структуры, или структурирующие) и информационные. Межклеточные взаимодействия того и другого класса происходят при помощи растворимых молекул (или ионов), посредством макромолекул внеклеточного матрикса и путём формирования специализированных межклеточных контактов (рис. 4-1).

ФОРМООБРАЗУЮЩИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Свободное существование в организме характерно только для взвешенных в плазме крови и в лимфе клеточных элементов. Все остальные клетки, как фиксированные *in situ*, так и подвижные (например, макрофаги), а также и другие тканевые элементы (например, волокнистые структуры) образуют относительно фиксированные в пространстве органа **тканевые структуры**. Внутри тканевых структур формируются специализированные **межклеточные контакты**, необходимые как для функционирования клеток, так и для координации деятельности клеток в составе тканевых структур. Примерами таких тканевых структур

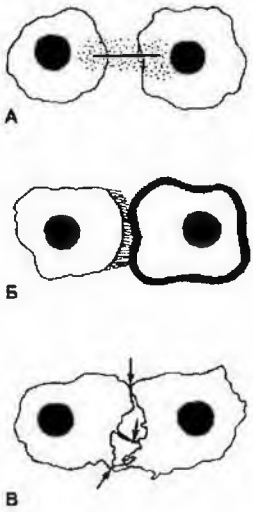


Рис. 4-1. Пути межклеточных взаимодействий [11]. А — при помощи диффундирующих молекулярных сигналов; Б — через внеклеточный матрикс; В — через специализированные межклеточные контакты.

являются *клеточные островки, пласты* (и их варианты — *трубки* и *фолликулы*), а также *клеточные и неклеточные трёхмерные сети*.

С физиологической точки зрения клеточные пласты и их варианты, расположенные на границе между разными компартментами (например, между внутренней и внешней средой организма), являются полупроницаемыми барьерами, для которых характерна избирательная проницаемость (см. ниже раздел «Трансклеточная проницаемость»).

Формирование и функционирование всех тканевых структур происходит только на основе их взаимного узнавания и взаимной адгезии.

Адгезия

Адгезия — способность клеток избирательно прикрепляться друг к другу или к компонентам внеклеточного матрикса.

- **Молекулы адгезии**. Клеточную адгезию реализуют специальные гликопротеины — молекулы адгезии (рис. 4-2).
- **Точечный адгезионный контакт**. Прикрепление клеток к молекулам адгезии внеклеточного матрикса осуществляют точечные (фокальные) адгезионные контакты (рис. 4-3).

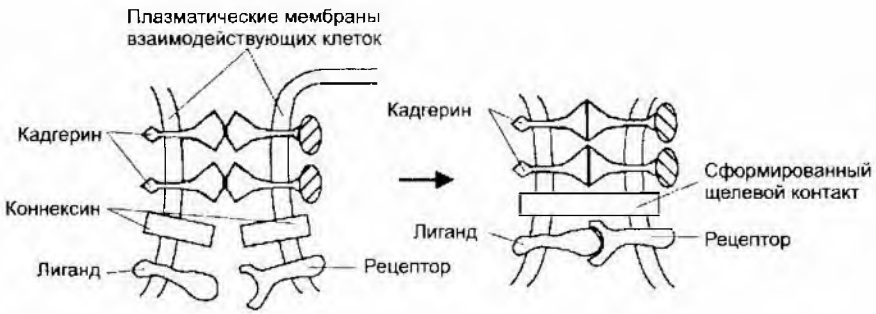
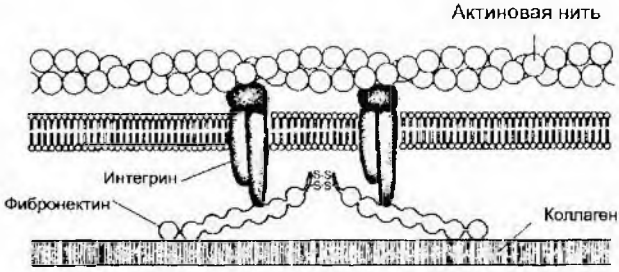
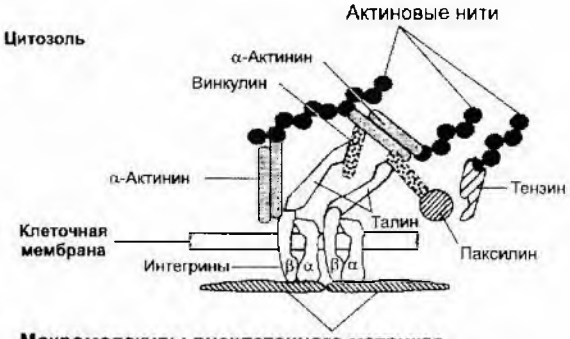


Рис. 4-2. Молекулы адгезии в межклеточной коммуникации [11]. Взаимодействие трансмембранных молекул адгезии (в данном случае — кадгеринов) обеспечивает узнавание клеточных партнёров и их прикрепление друг к другу (адгезию), что позволяет клеткам-партнёрам формировать специализированные межклеточные контакты (например, щелевые), а также передавать сигналы от клетки к клетке не только при помощи диффундирующих молекул, но и путём взаимодействия встроенных в мембрану лигандов со своими рецепторами в мембране клетки-партнёра.



А



Б

Рис. 4-3. Точечный адгезионный контакт [11]. А — опосредованная фибронектином связь клетки с коллагеновыми волокнами. Цитоплазматический домен интегрина взаимодействует с примембранными микрофиламентами (актин), а внеклеточный домен — с фибронектином, связанным в свою очередь с коллагеновыми волокнами. В молекуле фибронектина имеются также домены для связывания с гепарином и фибрином. Б — белки точечного адгезионного контакта. С белковыми макромолекулами внеклеточного матрикса (фибронектин, витронектин) взаимодействует трансмембранный белок-рецептор интегрин, состоящий из α- и β-цепей. На цитоплазматической стороне клеточной мембраны β-СЕ интегрина связывается с талином, взаимодействующим с винкулином. Последний связывается с α-актинином, образующим поперечные связи между актиновыми нитями. Кроме того, α-актинин взаимодействует с цитоплазматической частью β-СЕ интегрина. Подобным образом в единую систему объединяются макромолекулы внеклеточного матрикса, клеточная мембрана и элементы цитоскелета.

В образовании контакта участвуют трансмембранные рецепторы — интегрины, объединяющие внеклеточные и внутриклеточные структуры (рис. 4-3, А). Таким образом, адгезионные контакты устанавливают структурную непрерывность между цитоскелетом и внеклеточным матриксом.

Таким образом, прикрепление клеток к компонентам внеклеточного матрикса осуществляют точечные (фокальные) адгезионные контакты. Помимо точечных адгезионных контактов, существуют *специализированные межклеточные контакты* (рис. 4-4).

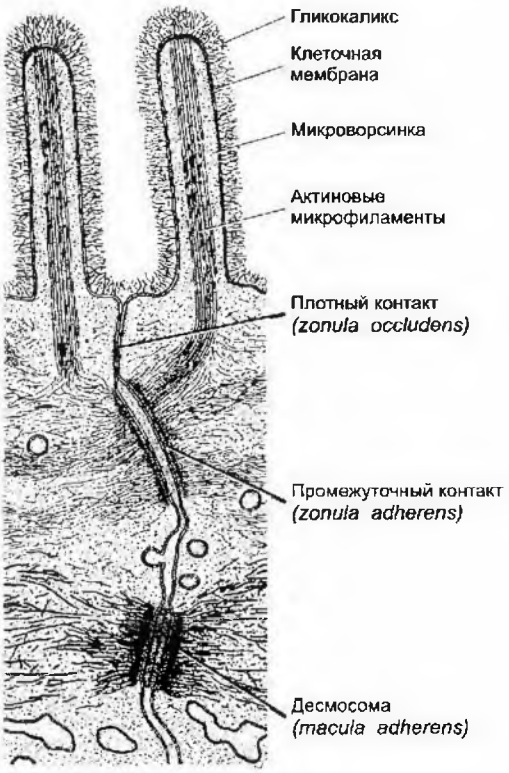


Рис. 4-4. Специализированные межклеточные контакты между соседними эпителиальными клетками в слизистой оболочке кишки. Каждая клетка в пласте эпителия по всей её окружности в апикальной области имеет сплошной пояс плотных контактов, предупреждающих поступление содержимого кишечника в межклеточные щели. Несколько ниже клетки соединены также при помощи промежуточных контактов и десмосом [11].

Специализированные межклеточные контакты

Межклеточные контакты — специализированные клеточные структуры, скрепляющие клетки между собой, создающие барьеры проницаемости и служащие для межклеточной коммуникации. Межклеточные специализированные контакты подразделяются на адгезионные, замыкающие (плотные) и коммуникационные (проводящие).

- **Адгезионные межклеточные контакты** механически скрепляют клетки между собой. К ним относятся десмосома (*macula adherens*), полудесмосома и промежуточный контакт (опоясывающая десмосома, *zonula adherens*).
  - ✧ **Десмосома** объединяет две структуры. Одна из них (цитоплазматическая пластинка) осуществляет связь промежуточных филаментов клетки с плазматической мембраной; вторая — связь плазматической мембраны с внеклеточным межмембранным материалом (десмоглея) в пределах десмосомы. Десмосомы поддерживают структурную целостность ткани, скрепляя клетки между собой. Десмосомы в комплексе с промежуточными филаментами придают ткани упругость и поддерживают в ней усилие натяжения.
  - ✧ **Промежуточный контакт** (опоясывающая десмосома). Мембраны соседних клеток разделены промежутком шириной 10–20 нм, заполненным аморфным или фибриллярным материалом. Электронно-плотная пластинка на цитоплазматической стороне клеточной мембраны в пределах контакта содержит белки плакоглобин, винкулин, α-актинин и радиксин. В пластинку вплетены концы актинсодержащих микрофиламентов. В образовании контакта участвуют трансмембранные белки адгезии из семейства кадгеринов. Промежуточный контакт не только скрепляет мембраны соседних клеток, но и стабилизирует их цитоскелет, объединяя клетки с их содержимым в единую жёсткую систему подобно точечным адгезионным контактам (см. рис. 4-3, А).
- **Замыкающий, или плотный, контакт** (*zonula occludens*) формирует в различных клеточных пластах барьер проницаемости, разделяющий разные по химическому составу среды (например, внутреннюю и внешнюю).
- **Коммуникационные контакты**. К ним относятся щелевые контакты и синапсы.

✧ **Щелевой контакт** обеспечивает ионное и метаболическое сопряжение клеток. Плазматические мембраны клеток, образующих щелевой контакт, разделены щелью шириной 2–4 нм. Коннексон — трансмембранный белок цилиндрической конфигурации, состоящий из шести СЕ коннексина. Два коннексона соседних клеток соединяются в межмембранном пространстве и образуют канал между клетками (рис. 4-5). Канал коннексона диаметром от 1,2 нм до 2,0 нм пропускает ионы и молекулы с M_r до 1,5 кД в обе стороны (поляризации — одностороннего направления пропускания — нет). Другими словами, щелевые контакты обеспечивают электрическое сопряжение связанных клеток. Именно поэтому щелевые контакты обеспечивают распространение возбуждения — переход ионов между мышечными клетками миокарда — кардиомиоцитами, а также между ГМК.

✧ **Синапс** — специализированный межклеточный контакт — обеспечивает одностороннюю (однонаправленную) передачу сигналов с одной клетки на другую. Сигнальная молекула — нейромедиатор. Синапсы формируются между клетками возбудимых тканей (нервные клетки между собой, нервные клетки и мышечные волокна). Структура и

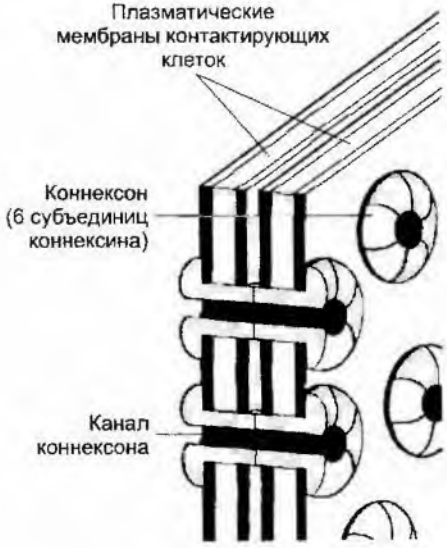


Рис. 4-5. Щелевой контакт [11]. Шесть белковых СЕ в плазматической мембране образуют коннексон. При совмещении коннексонов смежных плазматических мембран формируется канал коннексона, связывающий цитозоль контактирующих клеток. Открытое или закрытое состояние канала коннексона, определяемое конформацией коннексинов, регулируется содержанием в цитозоле ионов Ca^{2+}, pH, а также разностью электрического потенциала связанных клеток.

функция синапсов подробно рассмотрены в главе 6 (см., например, нервно-мышечный синапс на рис. 6-2).

Трансклеточная проницаемость

В главе 2 на примере плазмолеммы были рассмотрены транспортные процессы через биологические мембраны. Хотя формально тканевые структуры, формирующие барьеры (например, пласт клеток и его варианты в виде трубок и фолликулов), организованы сложнее (например, имеется базальная мембрана), считают, что общие принципы переноса через клеточный пласт аналогичны происходящему через биологические мембраны транспорту. В частности, кинетика простой диффузии через клеточный пласт будет такой же, как и через биологическую мембрану (см. рис. 2-3, А). В то же время даже формальное описание трансмембранной облегчённой диффузии и активного транспорта нельзя прямо перенести на эти процессы в клеточном пласте. Причина очевидна: и облегчённую диффузию, и активный транспорт осуществляют конкретные белки, вмонтированные в плазматическую мембрану. Между тем транспорт сквозь клеточный барьер происходит минимально через две плазмолеммы (верхушечную, или апикальную, и базальную) одной и той же клетки (рис. 4-6). Более того, транс-

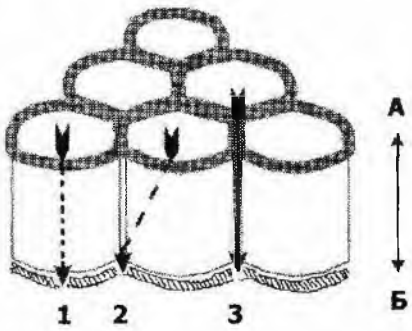


Рис. 4-6. Пути трансклеточной проницаемости. Перенос через клеточный барьер происходит в обоих направлениях: со стороны как верхушечной (апикальной — А) поверхности (обращена во внешнюю среду организма или омывается жидкостью серозных полостей, либо кровью или лимфой в сосудах, либо ликвором в ЦНС, либо первичной мочой в просвете почечных канальцев), так и базальной поверхности (Б, обращена во внутреннюю среду организма). На рисунке показаны пути переноса через клеточный барьер от его апикальной к базальной поверхности (к ней примыкает базальная мембрана): 1 — трансцеллюлярный, 2 — комбинированный, 3 — парацеллюлярный варианты. Более подробно парацеллюлярный путь представлен на рис. 4-4 (в частности, межклеточные щели полностью или частично перекрыты плотными и промежуточными контактами, а также десмосомами).

порт через барьер (*трансцеллюлярный перенос*) может происходить не только сквозь клетку, но и по щелям между соседними клетками (*парацеллюлярный транспорт*), которые обычно перекрыты специализированными межклеточными контактами. Наконец, в базальной части барьера находится компактная масса межклеточного вещества — базальная мембрана, барьерная функция которой для веществ разной молекулярной массы и разного заряда — установленный факт.

Свойства барьеров

- **Компоненты барьеров**. Образуют барьер (см. рис. 4-6) клеточный пласт (или его варианты в виде трубочек или фолликулов), базальная мембрана клеток и щели между клетками, перекрытые специализированными контактами.
- **Характеристики барьера** определяются свойствами разных барьерных компонентов. Проницаемость различных барьеров (например, плацентарного между организмом матери и плода, аэрогематического в респираторном отделе лёгкого, фильтрационного в почечных тельцах, гематоэнцефалического в ЦНС, гематотимического в вилочковой железе, слизисто-бикарбонатного в желудке, гематотестикулярного в яичках, а также эндотелиальных и различных эпителиальных барьеров) рассматривается в соответствующих главах.
- **Проницаемость** широко варьирует между разными барьерами и определяется неспецифическими и специфическими факторами.
  - ✧ **Неспецифические факторы проницаемости**. К ним относятся свойства биологических мембран в составе барьеров, перекрывающие межклеточные щели специализированные межклеточные контакты, электрохимический градиент между апикальной и базальной поверхностью барьера и электрическое сопротивление барьера.
  - ✧ **Специфические свойства проницаемости барьера** определяются различным спектром интегральных белков пор, каналов, переносчиков и насосов между плазматическими мембранами апикальной и базальной поверхности барьера. Для разных барьеров качественные и количественные характеристики таких интегральных белков специфичны, что и определяет своеобразие переноса конкретных ионов, молекул и воды (особенно это обстоятельство характерно для

разных отделов канальцев нефрона). Не в последнюю очередь специфичность спектра белков определяется тем обстоятельством, что в геноме человека имеются сотни генов, кодирующих полипептиды пор, каналов, переносчиков и насосов.

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ИНФОРМАЦИОННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Клетки, воспринимая и трансформируя различные сигналы, реагируют на изменения окружающей их среды, являясь местом приложения физических (например, кванты света в фоторецепторах), химических (например, вкусовые и обонятельные молекулы, pH), механических (например, давление или растяжение в механорецепторах) раздражителей внешней и внутренней среды организма и сигналов информационного характера (например, гормоны и нейромедиаторы) из внутренней среды организма. Все виды информационных межклеточных взаимодействий реализуются в рамках концепции «сигнал–ответ», основы которой заложил Пауль Эрлих. Информационные межклеточные взаимодействия укладываются в схему, предусматривающую следующую очерёдность событий:

сигнал → рецептор → (посредник) → ответ.

Контактная и дистантная регуляция функций

Регуляция функций организма, органов и систем органов, а также отдельных клеток осуществляется при помощи регуляторного сигнала контактно либо дистантно. И при контактном, и при дистантном способе регуляции передача и регистрация сигнала всегда происходит между отдельными клеточными элементами. Одна клетка регулирует, вторая — регулируется.

Контактная регуляция

При контактном способе регуляции регулирующая и регулируемая клетки находятся друг с другом в контакте.

- Классический пример контактной регуляции — **нервная регуляция**. Нервная регуляция осуществляется при помощи контактов — синапсов — между регулирующей и регулируемой клетками. Передачу сигнала в синапсе осуществляют специ-

альные молекулы — освобождающиеся из пресинаптической клетки **нейромедиаторы**, а регистрация сигнала происходит при помощи молекулярных рецепторов, встроенных в постсинаптическую мембрану (так, в нервно-мышечном синапсе между терминальными разветвлениями α-мотонейронов и скелетными мышечными волокнами действует ацетилхолин, связывающийся с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами).

- Другой пример межклеточной контактной регуляции — **щелевые контакты** (нексусы, англ. *gap junction*, лат. *nexus*), объединяющие отдельные клетки в так называемые функциональные синцитии. Через щелевые контакты осуществляется электротоническое, метаболическое и информационное сообщение между контактирующими клетками. Пример функционального синцития: миокард — совокупность кардиомиоцитов.

Дистантная регуляция

Дистантная (гуморальная) регуляция характеризуется тем, что регулирующая и регулируемая клетки расположены на расстоянии друг от друга, иногда на весьма значительном. Для дистантной регуляции необходим материальный агент передачи сигнала между дистантно расположенными клетками. Такими агентами являются информационно активные вещества (гормоны, цитокины, факторы роста и т.д.). Молекулы таких веществ на пути от клетки-регулятора до регулируемой клетки-мишени находятся в различных жидкостях (лат. *humor*) организма: в крови, ликворе, лимфе, тканевой жидкости. Отсюда и термин для дистантной регуляции — **гуморальная регуляция** (рис. 4-7).

- Классический пример дистантной (гуморальной) регуляции — **эндокринная регуляция** (рис. 4-7, А): гормоны, секретируемые эндокринными клетками, оказываются в жидкостях организма (в большинстве случаев в крови), через эти жидкости достигают клеток-мишеней, связываются со специфичными именно для конкретного гормона молекулярными рецепторами и изменяют режим функционирования клетки-мишени.
  - ✧ **Циркуляция в крови.** Гормоны циркулируют в крови либо свободно, либо в комплексе со связывающими их белками (T_4, T_3, стероидные гормоны, инсулиноподобные факторы роста, гормон роста). Связывание с такими белками значи-

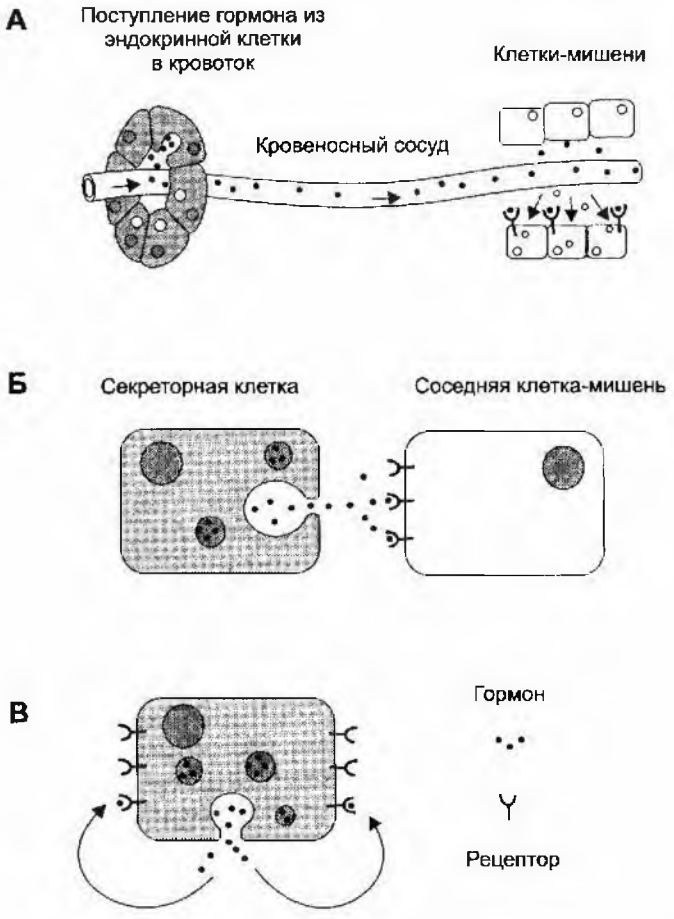


Рис. 4-7. Варианты гуморальной регуляции [11]. А — эндокринная, Б — паракринная, В — аутокринная.

тельно увеличивает время полужизни гормонов. Так, T_4 в составе комплекса циркулирует около одной недели, тогда как время полужизни свободного T_4 составляет несколько минут.

- Варианты дистантной регуляции: **паракринная регуляция** (рис. 4-7, Б) подразумевает эффекты гормона, влияющего путём диффузии на соседние клетки-мишени, а **аутокринная регуля-**

ция (рис. 4-7, В) — воздействие гормона непосредственно на секретирующую этот гормон клетку.

Сигналы

Передачу сигналов от клетки к клетке осуществляют сигнальные молекулы (*первый* посредник), вырабатываемые в одних клетках и специфически воздействующие на другие клетки — **клетки-мишени**. Специфичность воздействия сигнальных молекул (лиганд) определяют имеющиеся в клетках-мишенях **рецепторы**, которые связывают только *собственные* лиганды. Все сигнальные молекулы в зависимости от их физико-химической природы подразделяются на полярные (точнее — гидрофильные) и аполярные (точнее — жирорастворимые). Гидрофильные молекулы (например, нейромедиаторы, цитокины, пептидные гормоны, антигены) не проникают через плазматическую мембрану и связываются с рецепторами плазмолеммы (мембранные рецепторы). Жирорастворимые молекулы (например, стероидные гормоны) проникают сквозь плазмолемму и связываются с рецепторами внутри клетки (ядерные рецепторы).

Рецепторы

Рецепторы в клетке-мишени — белки (в ряде случаев гликоили липопротеины), в каждой клетке-мишени их насчитывается тысячи и десятки тысяч. Количество рецепторов в клетках-мишенях не остаётся постоянным: рецепторы инактивируются или разрушаются в процессе их функционирования, реактивируются и постоянно синтезируются в клетках-мишенях. Лиганд, взаимодействуя с его рецептором, образует **лигандрецепторный комплекс**, что самым серьёзным образом изменяет функциональные возможности рецептора и является толчком к проявлению физиологического эффекта. Рецепторы (в зависимости от их расположения в клетке-мишени) подразделяются на мембранные (встроенные в плазматическую мембрану) и внутриклеточные — цитозольные и ядерные (обычно их называют ядерными). Некоторые рецепторы встроены в мембраны внутриклеточных органоидов (например, в мембранах эндоплазматической сети находятся рецепторы рианодина и инозитолтрифосфата — ИТФ).

Мембранные рецепторы

Мембранные рецепторы регистрируют наличие лиганда (пептидного гормона, производных аминокислот, нейромедиаторов, цитокинов) и передают сигнал внутриклеточным химическим соединениям, опосредующим конечный эффект, — вторым посредникам (G-белки, циклические нуклеотиды, ионы Ca^{2+}, ИТФ и др.).

Мембранные рецепторы подразделяются на каталитические, связанные с ионными каналами, являющиеся ионными каналами, оперирующие через G-белок и освобождающие факторы транскрипции.

- **Каталитические рецепторы** — трансмембранные белки, наружная часть которых содержит связывающий лиганд участок, а цитоплазматическая часть либо сама функционирует как активный центр фермента, либо тесно связана с молекулой фермента. Известны пять типов каталитических рецепторов.
  - ✧ **Рецепторные гуанилатциклазы** катализируют образование цГМФ из ГТФ. К таким мембранным рецепторным белкам-ферментам относятся два рецептора предсердного натрийуретического фактора.
  - ✧ **Рецепторные серин/треониновые киназы** фосфорилируют остатки серина и/или треонина как самого рецептора (автофосфорилирование), так и внутриклеточных белков. К этим рецепторам относятся рецепторы контролирующих рост и дифференцировку клеток цитокинов — трансформирующих факторов роста β, мюллерова ингибирующего фактора, ингибинов, почти десятка так называемых морфогенетических белков кости.
  - ✧ **Рецепторные тирозинкиназы** фосфорилируют остатки тирозина как самого белка-рецептора (автофосфорилирование), так и разных внутриклеточных белков. К этой группе рецепторов относятся рецептор инсулина и рецепторы многих факторов роста (фибробластов, нервов, инсулиноподобного I).
  - ✧ **Рецепторы, связанные с тирозинкиназами**, взаимодействуют с цитоплазматическими тирозинкиназами, многие из которых являются протоонкогенами. К этой многочисленной группе рецепторов относятся рецепторы интерферонов (α, β, γ), интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6), ко-

лониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), эритропоэтина.

- ✧ **Рецепторные тирозинфосфатазы** освобождают (дефосфорилируют) фосфатные группировки из фосфорилированных тирозилов внутриклеточных белков. К таким рецепторам относится общий Ag лимфоцитов CD45 (от англ. *cluster of differentiation* — кластер дифференцировки, дифференцировочный Ag), обнаруженный в большинстве гемопоэтических клеток. Различные сигналы посредством CD45 запускают дифференцировку таких клеток (в частности, лимфоцитов).

- **Рецепторы, связанные с ионными каналами**, влияют на проницаемость ионных каналов через вторые посредники. К ним относятся адренорецепторы, мускариновые холинорецепторы, рецепторы серотонина, дофамина. Рецепторы этого типа — *метаботропные рецепторы*, они активируются в клетке-мишени в результате различных метаболических процессов, происходящих после образования комплекса «лиганд–рецептор».
- **Управляемые лигандами ионные каналы** — интегральные мембранные белки — сочетают свойства рецептора и ионного канала и встроены в постсинаптическую мембрану нервных клеток, а также в постсинаптическую мембрану нервно-мышечного синапса между разветвлениями аксонов мотонейронов и скелетными мышечными волокнами. Другими словами, некоторые рецепторы нейромедиаторов (например, никотиновые холинорецепторы, рецепторы глицина, серотонина, ГАМК и глутаминовой кислоты) сами по себе являются ионными каналами — это *ионотропные рецепторы* (связывание лиганда с рецептором регулирует трансмембранную проницаемость за счёт ионного канала в составе рецептора). К этой же группе относятся рецепторы ИТФ и рианодиновые рецепторы (см. рис. 7-5), встроенные в мембраны эндоплазматической сети и фактически являющиеся Ca^{2+}-каналами.
- **Рецепторы, связанные с G-белком**, — полипептидные цепочки, расположенные в плазматической мембране клетки-мишени таким образом, что полипептид пронизывает мембрану семь раз, образуя при этом по три находящиеся снаружи и снутри от мембраны петли. Внеклеточный N-конец полипептида содержит связывающий лиганд участок, внутриклеточный

С-конец расположен в цитозоле, а одна из обращённых внутрь клетки петель связывает G-белок.

- **Лиганды связанных с G-белком мембранных рецепторов** — ангиотензин II, АТФ, ацетилхолин (мускариновые рецепторы), нейромедин В, гастрин-РГ, брадикинин, вазопрессин, глюкагон, вещество Р, гистамин, глутамат, люлиберин, нейропептид Y, норадреналин, ПТГ, серотонин, ТТГ, фактор активации тромбоцитов, холецистокинин, эндотелин, метионин-энкефалин и др.
- **G-белок** — тример, т.е. он состоит из трёх субъединиц (СЕ) — α, β и γ (рис. 4-8). В покое (рецептор не связан с лигандом) СЕ G-белка объединены и не контактируют с цитоплазматической петлёй рецептора, при этом α-СЕ связана с гуанозиндифосфатом. При активации G-белка вследствие взаимодействия G-белка с комплексом «лиганд–рецептор» гуанозиндифосфат отделяется от α-СЕ, а место ГДФ занимает ГТФ. В результате G-белок активируется и диссоциирует. При этом α-СЕ с ГТФ перемещается и связывается с эффектором (активируемые соединения и структуры). Затем α-СЕ катализирует переход ГТФ в ГДФ, инактивируется и вновь объединяется с другими СЕ G-белка.
- **Функциональные формы α-СЕ G-белка (Gα).** В функциональном отношении различают $G\alpha_s$ — активатор аденилатциклазы, $G\alpha_i$ — ингибитор аденилатциклазы, $G\alpha_p$ — активатор фосфолипазы С, $G\alpha_t$ — активатор цГМФ-фосфодиэстеразы (трансдуцин) и другие варианты.
- **Эффекторы** — активируемые соединения и структуры. Независимо, антагонистически или синергестически G_α и комплекс $G_{\beta\gamma}$ активируют фосфолипазы A_2 и $C_{\beta 1-3}$, активируют или ингибируют аденилатциклазу, активируют фосфодиэстеразу цГМФ, открывают Ca^{2+}- и K^+-каналы, закрывают Na^+-каналы, увеличивают или уменьшают внутриклеточное содержание цАМФ и цГМФ, увеличивают концентрацию внутриклеточного Ca^{2+}, ИТФ и диацилглицерола, ускоряют освобождение арахидоновой кислоты. Некоторые G-белки регулируют работу ионных каналов не только опосредованно (посредством цАМФ-активируемых протеинкиназ), но и прямо взаимодействуют с ионными каналами (так, при

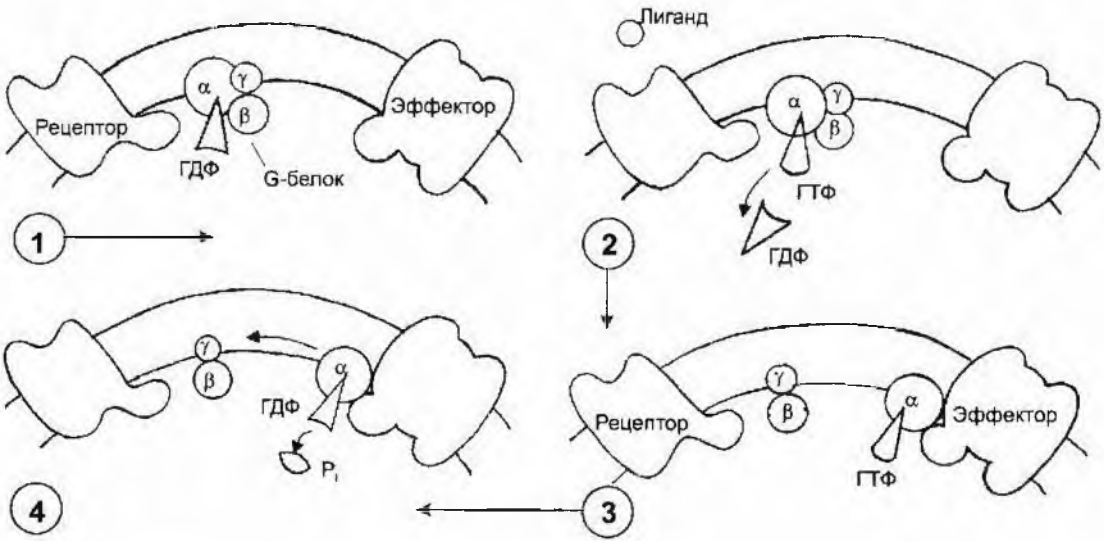


Рис. 4-8. Белок G [11]. 1 — выключенное состояние: α-СЕ связана с гуанозиндифосфатом (ГДФ) и не контактирует с рецептором; 2 — при взаимодействии лиганда с рецептором ГДФ заменяется на ГТФ, G-белок активируется; 3 — G-белок диссоциирует, несущая ГТФ α-СЕ перемещается в мембране, связывается с эффектором и активирует его; 4 — α-СЕ превращает ГТФ в ГДФ, инактивируется и объединяется с другими СЕ G-белка.

активации β-адренорецепторов $G\alpha_s$ связывается с Ca^{2+}-каналами типа L в миокарде и скелетных мышцах).

- **Рецепторы, освобождающие факторы транскрипции,** — трансмембранные белки, встроенные в плазмолемму и в мембраны эндоплазматического ретикулума. После активации этого типа рецепторов протеолитические ферменты отщепляют от рецепторов обращённый в цитозоль фрагмент, поступающий в ядро клетки и специфический связывающийся с промоторными последовательностями ДНК, что запускает транскрипцию соответствующего гена. Эти рецепторы и освобождаемые ими факторы транскрипции регулируют процессы дифференцировки (специализации) клеток, внутриклеточное содержание холестерола, а также метаболизм амилоида.

К настоящему времени описаны сотни трансмембранных белков-рецепторов для химических посредников. Эти белки не являются статическими компонентами, их количество и чувствительность к лигандам увеличивается или уменьшается в зависимости от продолжительности ответа, а свойства рецепторов изменяются вместе с изменениями физиологических условий (нисходящая и восходящая регуляция, десенситизация).

- **Позитивная регуляция**. Недостаток химического посредника приводит к увеличению количества активных рецепторов.
- **Негативная регуляция** наблюдается при избыточном количестве гормона или нейромедиатора, при этом количество действующих рецепторов или их чувствительность к лигандам уменьшается.
- **Десенситизация рецепторов** — вариант негативной регуляции — процесс, вызывающий значительное уменьшение чувствительности рецепторов к их лигандам. Классический пример такой десенситизации — β-адренергические рецепторы.

Ядерные рецепторы

Ядерные рецепторы — белки-рецепторы стероидных гормонов (минерало- и глюкокортикоиды, эстрогены, прогестины, тестостерон), ретиноидов, тиреоидных гормонов, желчных кислот, витамина D_3. Каждый рецептор имеет область связывания лиганда и участок, взаимодействующий со специфическими последовательностями ДНК. Другими словами, ядерные рецепторы — активируемые лигандом **факторы транскрипции**. В геноме человека имеется

более 30 ядерных рецепторов, лиганды которых находятся в стадии идентификации (*сиротские* рецепторы).

Вторые посредники

Внутриклеточные сигнальные молекулы (вторые посредники) передают сигнал от мембранных рецепторов на эффекторы (исполнительные молекулы), опосредующие ответ клетки на сигнал. Ко вторым (внутриклеточным) посредникам относятся циклические нуклеотиды (цАМФ и цГМФ), ИТФ, диацилглицерол, Ca^{2+}, а также продукты окисления арахидоновой кислоты.

- **Циклические нуклеотиды** (цАМФ, цГМФ). Цепь реакций, ключевым звеном в которой служит цАМФ, выглядит так: гормон → рецептор → активатор (G_s) аденилатциклазы → активность аденилатциклазы → [цАМФ]↑ → активация цАМФ-зависимой протеинкиназы А → фосфорилирование различных белков (преимущественно ферментов) → каскад ферментативных реакций → физиологический ответ клетки. Фундаментальное свойство этой и других систем вторых посредников заключается в том, что сигнал многократно усиливается (феномен мультипликации). Например, достаточно нескольких молекул аденилатциклазы, чтобы активировать многие молекулы других ферментов и пустить в ход нарастающий каскад ферментных реакций. Таким путём даже небольшое количество молекул лиганда может вызвать мощный физиологический ответ клетки-мишени.
- **Инозитолтрифосфат** и **диацилглицерол** (рис. 4-9). G-белок активирует фосфолипазу С, что приводит к отщеплению от фосфоинозитолбифосфата фосфолипидов клеточной мембраны двух вторых посредников — цитозольного ИТФ и мембранного диацилглицерола.
- **Ионы Ca^{2+}** — распространённый второй посредник, регулирующий множество процессов (рассмотрены в разных главах учебника). Функционирование ионов Ca^{2+} в качестве вторых посредников возможно лишь при поддержании нормальной [Ca^{2+}] в цитозоле в крайне низких пределах (<100 нмоль/л), что поддерживается Ca^{2+}-АТФазами плазмолеммы и внутриклеточных депо кальция (например, эндоплазматический ре-

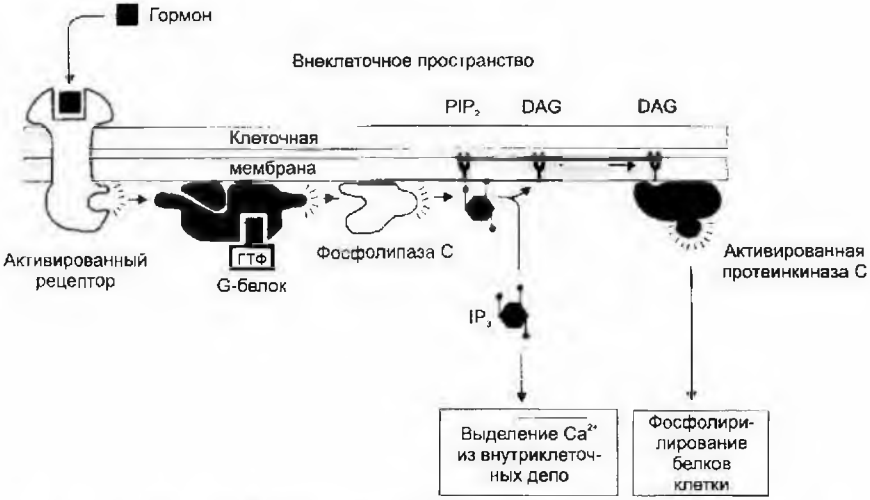


Рис. 4-9. Роль инозитолтрифосфата и диацилглицерола в реализации эффекта лигандов на клетку-мишень [11]. Образование комплекса лиганда с рецептором стимулирует G-белок, который активирует фосфолипазу С. Фосфолипаза С катализирует расщепление инозитол-4,5-бифосфата (PIP_2) на инозитол-1,4,5-трифосфат (IP_3) и диацилглицерол (DAG). Инозитолтрифосфат (IP_3) вызывает освобождение Ca^{2+} из внутриклеточных депо. Ca^{2+}-зависимая протеинкиназа С, активированная диацилглицеролом (DAG), фосфорилирует белки клетки.

тикулум). Рецепторы ионов Ca^{2+} — Ca^{2+}-связывающие белки (например, тропонин С, кальмодулин и др.).

- **Производные арахидоновой кислоты** рассмотрены в главе 18 (раздел «Химия гормонов»).

Ответы клеток-мишеней

Ответы клеток-мишеней выполняются на разных уровнях реализации генетической информации (например, транскрипция, посттрансляционная модификация) и крайне разнообразны (изменения режима функционирования клетки, стимуляция или подавление активности ферментов, перепрограммирование синтеза белков и т.д.).

Обобщение главы

Клеточная адгезия — способность клеток соединяться друг с другом посредством молекул адгезии — представляет собой динамический процесс, в котором многие адгезионные молекулы участвуют в процессах межклеточной сигнализации.

Контакты, с помощью которых клетки соединяются друг с другом и внеклеточным матриксом, подразделяются на три группы: плотные, прикрепительные и коммуникационные контакты.

Межклеточные информационные взаимодействия являются основными интегративными и координирующими системами организма, участвующими в различных функциях.

Химические сигнальные молекулы (первые посредники) обеспечивают межклеточную коммуникацию. К ним относятся ионы, газы, небольшие пептиды, белковые гормоны, метаболиты и стероиды.

Рецепторы являются приёмниками и передатчиками сигнальных молекул; они располагаются либо на плазматической мембране, либо внутри клетки.

Рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов являются внутриклеточными рецепторами и участвуют в регуляции экспрессии генов.

Вторые посредники усиливают сигналы, поступающие от рецепторов плазматической мембраны.

Глава 5

ФИЗИОЛОГИЯ НЕЙРОНОВ

Нервная система состоит из двух типов клеток — нервных (нейроны) и глиальных (нейроглия). К нейроглии относятся астроциты, микроглия, миелинобразующие клетки (олигодендроциты ЦНС и шванновские клетки периферических нервов). По отношению к нейронам глиоциты выполняют трофическую, опорную и изолирующую (электрический изолятор) функции. Нейрон — основная структурно-функциональная единица нервной системы. Количество нейронов в мозге человека превышает 100×10^9. Основная функция нейронов — генерация, передача и интеграция нервных импульсов.

Нейроны

В нервной клетке различают тело (перикарион) и отростки — дендриты и аксон (рис. 5-1). Как правило, нейрон имеет несколько дендритов и один аксон. Отростки нейрона и поверхность перикариона участвуют в образовании синапсов. Нейроны — возбудимые клетки — осуществляют передачу электрических сигналов в пределах самой нервной клетки (а между нейронами при помощи нейромедиаторов в синапсах) и этим обеспечивают способность мозга к переработке информации. Сома нейрона синтезирует белки и различные клеточные материалы и распределяет их по дендритам и аксону.

Транспорт веществ в нейроне и его отростках. Транспортные механизмы способны перемещать клеточные компоненты в *антероградном* направлении в сторону от сомы нейрона или в *ретроградном* направлении в сторону сомы нейрона. *Кинезин* и *микротубулоассоциированный белок* ответственны за **антероградный** аксональный транспорт органелл и везикул; *динеин* и *другой микротубулоассоциированный белок* отвечают за **ретроградный** транспорт. Антеро-

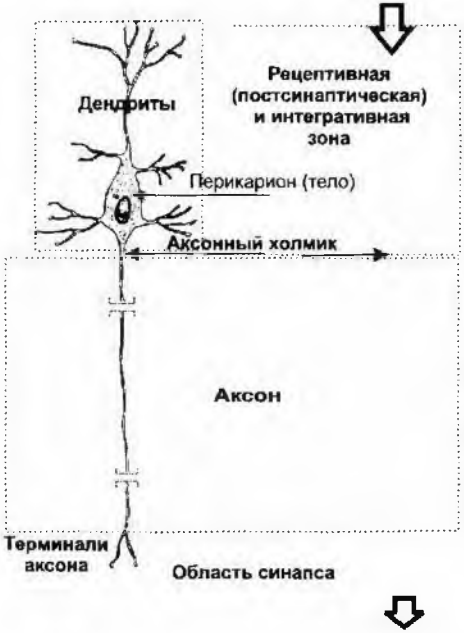


Рис. 5-1. Многоотростчатый нейрон [11]. Тело клетки (перикарион) содержит ядро. От перикариона отходят отростки. Один из них — аксон, все другие — дендриты. Справа и сверху вниз: функциональные зоны нервной клетки — рецептивная (дендритная), аксон (область проведения ПД), концевых разветвлений аксона (пресинаптическая).

градный транспорт подразделяется на быстрый и медленный. Скорость **медленного аксоплазматического транспорта** 1–2 мм в день. Скорость **быстрого аксоплазматического транспорта** около 400 мм в день. Быстрый транспорт используется для переноса органелл, везикул и мембранных гликопротеинов в терминаль аксона. Медленный транспорт используется для переноса структурных белков, таких как актин, нейрофиламенты и микротубулы. Ретроградный аксональный транспорт обеспечивает доставку к нейрону трофических факторов, например *фактора роста нервов.*

Классификации нейронов

Существует множество классификаций нервных клеток, так как нейроны различаются по размерам и форме перикариона, числу отростков, их синаптическим связям, характеру ветвления дендритов, электрофизиологическим характеристикам, химии нейромедиаторов, позиции в нейронных сетях и по множеству других признаков. В зависимости от класса выполняемой функции выделяют *афферентные* (чувствительные, сенсорные), *эфферентные* (двига-

тельные, моторные) и *вставочные* нервные клетки (ассоциативные нейроны, или интернейроны).

Исходя из характера электрогенеза в различных зонах нервных клеток (рецептивная и интегративная зоны, начальный сегмент аксона, аксон, терминали аксона) предложена универсальная классификация (см. рис. 5-1). Эта классификация учитывает направление (*вход* и *выход*) сигналов в пределах одной нервной клетки, но находящейся в составе нейронных сетей или цепочек, а также характер мембранного электрогенеза (изменения МП в рецептивной и пресинаптической зонах и передача ПД по аксону).

Мембранный потенциал покоя

Мембранный потенциал (МП) покоя — разность электрических потенциалов между внутренней и наружной поверхностью мембраны в состоянии покоя (при отсутствии раздражителей) — рассмотрен в главе 2 (раздел «Мембранный электрогенез»). МП покоя нервной клетки составляет −70 мВ, и его величина, устанавливаемая безворотными ионными каналами, довольно стабильна. Изменения величины МП (рис. 5-2) описываются специальными терминами:

- *деполяризация* — уменьшение величины МП;
- *реполяризация* — возвращение величины МП к исходному уровню;
- *гиперполяризация* — увеличение МП по сравнению с исходным уровнем.

Все изменения МП в дендритной зоне нервной клетки, формируемые при участии воротных каналов, которые управляются лигандами, известны как **локальные ответы**, затухающие на протяжении нескольких микрометров от места возникновения. В этой зоне постоянно возникают десятки и сотни локальных ответов (постсинаптические потенциалы), суммирование которых в виде изменений МП достигает области начала аксона (аксонного холмика). Помимо локальных ответов, возбудимые мембраны нервных клеток в области аксона за счет быстрой активации множества потенциалзависимых натриевых каналов могут генерировать **потенциалы действия** (ПД, спайки, нервные импульсы, см. рис. 5-2). Существенное значение при генерации ПД имеет представление о пороге раздражения.

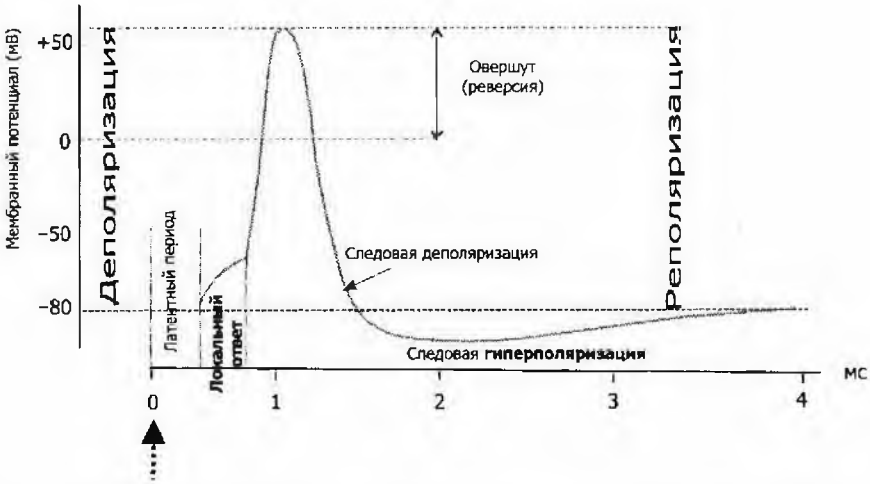


Рис. 5-2. Изменения мембранного потенциала и потенциал действия. Вертикальная стрелка в нижней части рисунка — момент появления раздражающего стимула, на отметке −80 мВ — исходный уровень МП.

Локальные ответы, порог раздражения и потенциал действия

Нервная клетка на раздражающие (в том числе электрические) стимулы отвечает изменениями МП: либо реагирует локальными (подпороговыми) реакциями, либо генерирует ПД.

- **Локальные ответы**. Стимулы, величина которых меньше определённого порога, вызывают локальные ответы, затухающие вблизи места раздражения. Эти локальные ответы могут быть как *деполяризующими* (возбуждающие) мембрану, так и *гиперполяризующими* (тормозные).
- **Потенциал действия**. Деполяризующие стимулы, достигшие порогового значения, вызывают развитие возбуждения в виде ПД. ПД распространяется по мембране нейрона без затухания (без декремента).

Законы раздражения нервной клетки

Генерация ПД подчиняется законам «всё или ничего», «сила—время» и аккомодации.

- **Закон «всё или ничего»**. При достижении пороговой силы раздражающего стимула дальнейшее увеличение его интенсивности или продолжительности раздражения не изменяет ха-

рактеристик ПД. Такая форма реакции нервной клетки на раздражение получила название «всё или ничего» (либо ПД возникает, либо нет).

- **Закон силы—времени**. Эффект раздражителя на нервную клетку зависит не только от силы раздражителя, но и от времени, в течение которого он действует; так, чем больше сила тока, тем меньше времени он должен действовать, чтобы возник процесс возбуждения, и наоборот. Соотношение силы и длительности действия раздражителя может быть выражено в виде гиперболической кривой (рис. 5-3).
- **Закон аккомодации.** Раздражающее действие тока зависит не только от амплитуды электрического сигнала, но и от скорости (крутизны) его нарастания во времени: чем быстрее это нарастание, тем сильнее выражено раздражающее действие тока. При действии медленно нарастающей силы раздражителя генерации ПД не происходит, так как возбудимая клетка

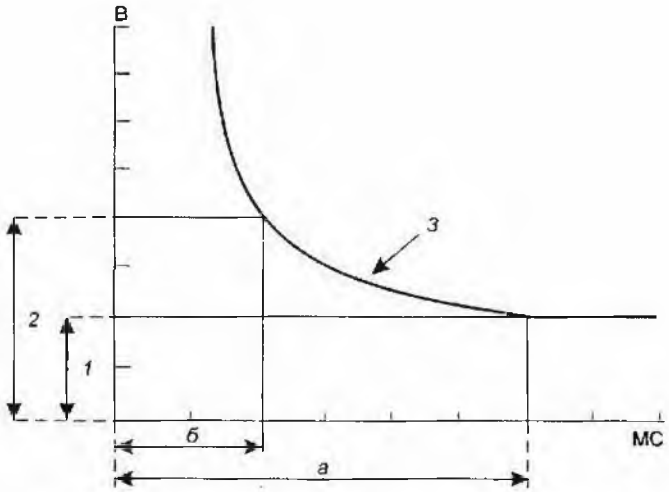


Рис. 5-3. Кривая зависимости силы раздражения возбудимой ткани от продолжительности действия раздражителя «сила—длительность» [21]. 1 — реобаза (минимальная сила раздражителя, способная вызвать ПД); 2 — удвоенная реобаза; 3 — кривая «сила—длительность»; а — полезное время (минимальное время, в течение которого ток, равный одной реобазе, вызывает генерацию ПД); б — хронаксия (минимальное время, в течение которого ток, равный двум реобазам, вызывает ПД).

«приспосабливается» к действию этого раздражителя, что и получило название аккомодации.

Потенциал действия

Потенциал действия (ПД) — быстрое колебание МП — самораспространяющийся процесс, связанный с изменениями ионной проводимости мембраны, которые вызваны функционированием потенциалзависимых натриевых каналов. ПД распространяется без затухания, т.е. практически без уменьшения амплитуды. Проведение ПД по мембране можно сравнить с поджиганием пороховой дорожки: вспыхнувший порох немедленно воспламеняет впереди лежащие частицы, и пламя движется вперёд до конца дорожки.

Временной ход потенциала действия. Продолжительность ПД нервной клетки измеряется единицами миллисекунд (мс). ПД, зарегистрированные двумя электродами, один из которых находится внутри клетки, а другой — в окружающем растворе, представлены на рис. 5-2, 5-4.

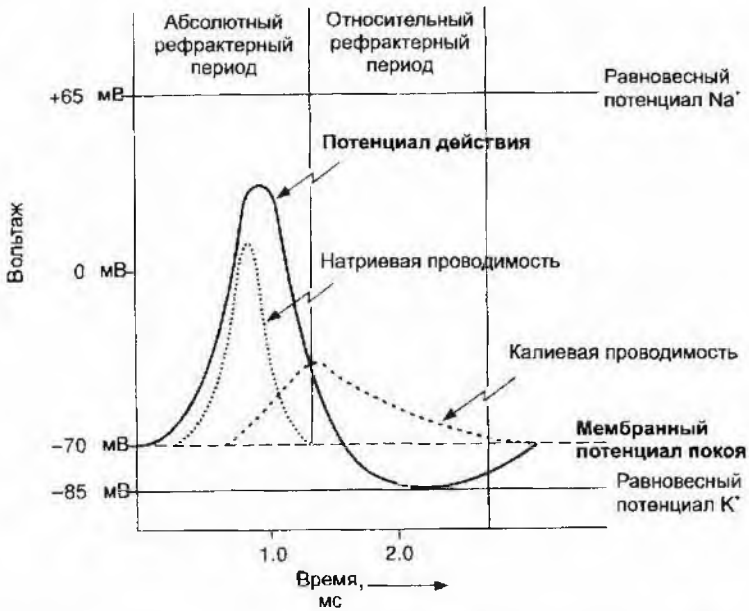


Рис. 5-4. Потенциал действия и ионные токи нервной клетки [5]. По оси ординат отложены значения МП (мВ), по оси абсцисс — время (мс).

Между моментом, когда наносится раздражение, и первым проявлением ПД существует задержка — *латентный период.* Латентный период соответствует времени, когда ПД движется по мембране нервной клетки от места раздражения до отводящего электрода. Под действием раздражающего стимула происходит нарастающая деполяризация мембраны — *локальный ответ.* При достижении критического уровня деполяризации, который в среднем составляет −55 мВ, начинается *фаза деполяризации.* В этой фазе уровень МП падает до нуля и даже приобретает положительное значение (*овершут*), а затем возвращается к исходному уровню (*фаза реполяризации*). Фазы деполяризации, овершута и реполяризации образуют *спайк* (пик) ПД. Длительность спайка составляет 1–2 мс. После спайка наблюдается замедление скорости спада потенциала — *фаза следовой деполяризации.* После достижения исходного уровня покоя нередко наблюдается *фаза следовой гиперполяризации.* Эти следовые потенциалы могут длиться десятки и сотни миллисекунд.

Ионные механизмы потенциала действия. В течении ПД происходят изменения МП, обусловленные ионными механизмами. На рис. 5-4 представлены суммарные ионные токи, протекающие через мембрану нервной клетки в ходе ПД.

- **Локальный потенциал**. Раздражение клетки обусловливает открытие части потенциалзависимых Na^+-каналов и появление локального (нераспространяющегося) потенциала.
- **Фаза деполяризации**. При достижении критического уровня деполяризации мембраны (соответствует порогу активации потенциалзависимых Na^+-каналов) начинается лавинообразный процесс открытия множества Na^+-каналов. В фазе деполяризации происходит массивный вход в клетку ионов Na^+ по концентрационному и электрохимическому градиенту.
- **Овершут**. Деполяризация мембраны приводит к реверсии мембранного потенциала (МП становится положительным). В фазе овершута Na^+-ток начинает стремительно спадать, что связано с инактивацией потенциалзависимых Na^+-каналов (время открытого состояния этих каналов — доли миллисекунды) и дополнительным открытием K^+-каналов.
- **Фаза реполяризации**. Помимо инактивации Na^+-каналов, развитию реполяризации способствует открытие потенциалзависимых K^+-каналов. Этот процесс происходит медленнее, чем

открытие Na^+-каналов, но K^+-каналы остаются открытыми более продолжительное время. Выход K^+ наружу способствует полному завершению фазы реполяризации.

- **Следовые потенциалы** связаны с длительными изменениями кинетических свойств K^+-каналов, что способствует выходу ионов K^+. Восстановление исходного уровня МП приводит Na^+- и K^+-каналы в состояние покоя.

Изменения возбудимости во время потенциала действия. В ходе развития ПД изменяется возбудимость мембраны нервной клетки.

- **Абсолютно рефрактерный период.** Во время фазы деполяризации и частично фазы реполяризации ПД клетка находится в абсолютно рефрактерном периоде, в течение которого даже сверхпороговое раздражение не способно вызвать ПД. Этот феномен связан с инактивацией большинства Na^+-каналов. Абсолютно рефрактерный период ограничивает частоту возникновения ПД и возможность его проведения в неверном направлении по аксону.
- **Относительно рефрактерный период.** В конце фазы реполяризации, а также во время следовой гиперполяризации клетка способна генерировать ПД только в ответ на сверхпороговые раздражители. Это связано со значительным реполяризующим действием выходящих калиевых токов.
- **Лабильность** — максимально возможная частота генерации ПД для данного типа возбудимой клетки. Лабильность большинства нейронов составляет приблизительно 400 ПД/с, а у интернейронов спинного мозга доходит до 1000 ПД/с.

Проведение возбуждения по нервным волокнам

Нервные волокна — аксоны нервных клеток, окружённые оболочкой из олигодендроглиоцитов в ЦНС и шванновских клеток в периферических нервах. Нервные волокна подразделяются на два типа — безмиелиновые и миелиновые. Основная функция нервных волокон — проведение ПД. Скорость проведения в миелиновых и безмиелиновых волокнах различна (рис. 5-5) и в значительной мере зависит от диаметра нервных волокон.

- **Безмиелиновые нервные волокна** (рис. 5-6, А). В покое мембрана аксона (осевого цилиндра) поляризована — положительно заряжена снаружи и отрицательно внутри. При ПД полярность изменяется и наружная поверхность мембраны при-

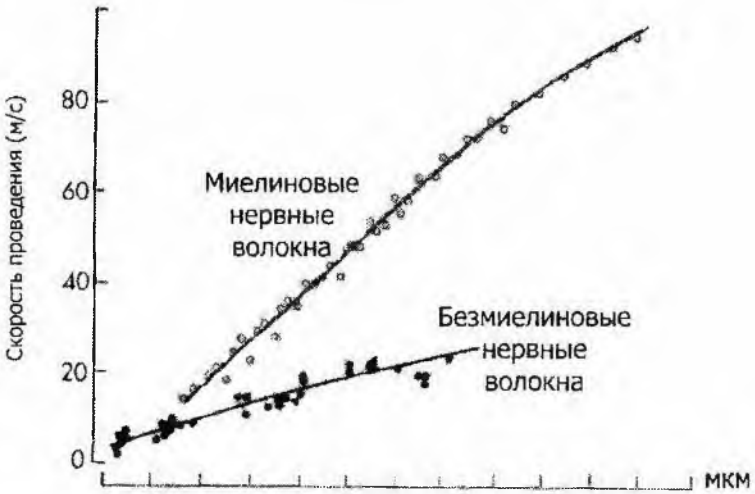


Рис. 5-5. Скорость проведения возбуждения в миелиновых и безмиелиновых нервных волокнах разного диаметра [4]. Скорость проведения пропорциональна диаметру нервного волокна и в миелиновых волокнах выше, чем в безмиелиновых.

обретает отрицательный заряд. Из-за разности потенциалов между возбуждённым и невозбуждёнными сегментами возникают *локальные токи*, деполяризующие соседний участок мембраны. Теперь этот участок становится возбуждённым и деполяризует следующий участок мембраны. Такое проведение известно как *электротоническое*, а проведение ПД — своего рода «эстафета», в которой каждый участок мембраны является сначала раздражаемым, а затем раздражающим. ПД возникает за счёт увеличивающейся проводимости через *потенциалзависимые Na^+-каналы*, встроенные в аксолемму с плотностью около 110–120 каналов на 1 мкм^2. Появление так называемых рефрактерных каналов (рефрактерное состояние мембраны после прохождения ПД) предупреждает распространение возбуждения в обратном направлении. *Скорость проведения возбуждения* по безмиелиновому нервному волокну в основном составляет 0,5–2 м/с и зависит от диаметра волокна: чем больше диаметр, тем выше скорость проведения ПД (см. рис. 5-5).

- **Миелиновое нервное волокно** (рис. 5-6, Б) состоит из осевого цилиндра (аксона), вокруг которого шванновские клетки образуют миелин за счёт концентрического наслаивания собственной плазматической мембраны. Миелин прерывается через регулярные промежутки (от 0,2 до 2 мм) концентрической щелью шириной около 1 мкм; это узлы, или *перехваты Ранвье*. Таким образом, *межузловые сегменты* аксона, расположенные между соседними перехватами Ранвье, содержат миелин — электрический изолятор, не позволяющий проходить через него локальным токам, поэтому ПД возникают только в перехватах Ранвье. Другими словами, ПД перемещается вдоль нервного волокна скачками, от одного перехвата Ранвье к другому перехвату (*скачкообразное проведение*).

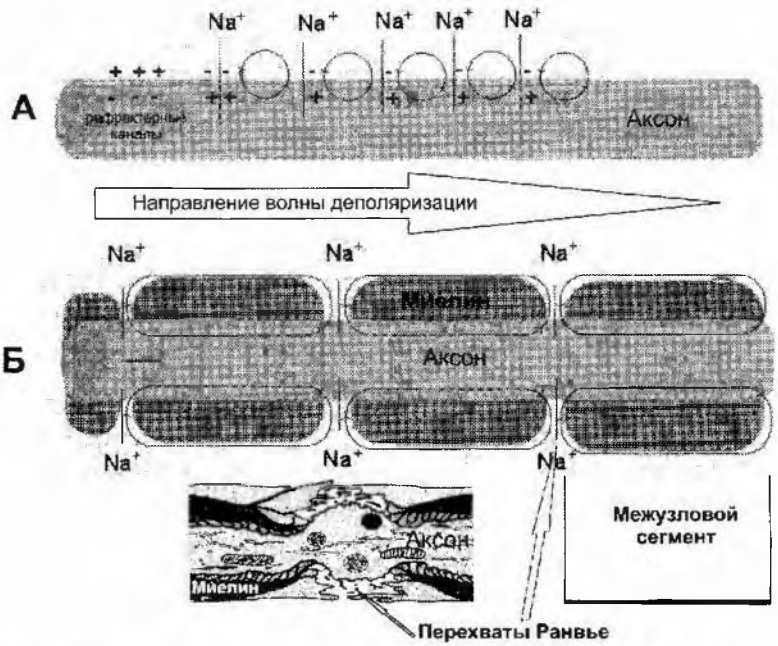


Рис. 5-6. Проведение возбуждения в нервных волокнах [7]. А — безмиелиновое волокно (электротоническое проведение); Б — миелиновое волокно (скачкообразное проведение). Миелин, полностью окружая аксон в межузловых промежутках, выступает в роли электрического изолятора, а межклеточная жидкость в перехватах Ранвье — проводник.

Законы проведения возбуждения

- **Бездекрементное проведение возбуждения**. Амплитуда ПД в различных участках нерва одинакова, т.е. проведение возбуждения по нервному волокну осуществляется без затухания (бездекрементно). Таким образом, кодирование информации осуществляется не за счёт изменения амплитуды ПД, а путём изменения их частоты и распределения во времени.
- **Изолированное проведение возбуждения**. Нервные стволы обычно образованы большим количеством нервных волокон, однако ПД, идущие по каждому из них, не передаются на соседние. Эта особенность нервных волокон обусловлена:
  - ✧ *наличием оболочек*, окружающих отдельные нервные волокна и их пучки (в результате образуется барьер, предупреждающий переход возбуждения с волокна на волокно);
  - ✧ *сопротивлением межклеточной жидкости* (жидкость, находящаяся между волокнами, имеет гораздо меньшее сопротивление току, чем мембрана аксонов; поэтому ток шунтируется по межволоконным пространствам и не доходит до соседних волокон).

Типы нервных волокон и их функции

При регистрации электрической активности нервного ствола Джозеф Эрлангер и Герберт Гассер в 1937 г. обнаружили, что ток действия нервного ствола имеет составной характер. На основании полученных данных (диаметр, скорость проведения, функция) разработана классификация (табл. 5-1), в соответствии с которой нервные волокна подразделены на группы A, B и C с дальнейшими градациями (α, β и т.д.).

Таблица 5-1. Классификация нервных волокон по диаметру и скорости проведения [3]

Тип	d, мкм	V, м/с	Структуры
Соматические и висцеральные эфференты			
Aα	12–20	70–120	Экстрафузальные МВ
Aγ	2–8	10–50	Интрафузальные МВ
B	<3	3–15	Преганглионарные аксоны к нейронам вегетативных ганглиев
C	0,2–1,2	0,7–2,3	Постганглионарные аксоны для ГМК и желёз

Окончание табл. 5-1

Висцеральные эфференты			
A	2–12	4–70	Рецепторы внутренних органов
C	<2	0,2–2	Рецепторы внутренних органов
Кожные афференты			
Aα	12–20	70–120	Рецепторы суставов
Aβ	6–12	30–70	Тельца Пачини и осязательные рецепторы
Aδ	2–6	4–30	Осязательные, температурные и болевые рецепторы
C	<2	0,5–2	Болевые, температурные, некоторые механорецепторы
Мышечные афференты			
Iα	12–20	70–120	Аннулоспиральные окончания мышечных веретён
Iβ	12–20	70–120	Сухожильные органы Гольджи
II	6–12	30–70	Вторичные окончания мышечных веретён
III	2–6	4–30	Окончания, ответственные за болевое давление
IV	<2	0,5–2	Болевые рецепторы

Примечание. Классификация Эрлангера–Гассера (латинские буквы) и альтернативные добавления (римские цифры).

Обобщение главы

Нейроны имеют разветвлённую систему дендритов и, как правило, один протяжённый аксон.

Локализация ионных каналов носит избирательный характер: на нейроне каналы, не имеющие ворот, распределены на нейрональной мембране; потенциалзависимые каналы, в основном, располагаются в аксоне и его отростках.

Потенциал действия представляет собой преходящее изменение мембранного потенциала, характеризующееся быстрой деполяризацией и последующей реполяризацией.

Фаза деполяризации – результат быстрой активации потенциалзависимых Na^+-каналов; фаза реполяризации – результат инактивации потенциалзависимых Na^+-каналов и задержанной активации потенциалзависимых K^+-каналов.

Потенциал действия в нейроне возникает тогда, когда аксонный холмик деполяризуется до порогового уровня быстрой активацией большого количества потенциалзависимых натриевых каналов.

Распространение потенциала действия происходит за счёт постоянного его возникновения в соседних участках мембраны вследствие локального тока, возникающего между возбуждённым и невозбуждённым отделами.

Скорость проведения потенциала действия зависит от диаметра аксона и толщины миелиновой оболочки.

Антероградный аксональный транспорт обеспечивает терминали аксона органеллами, синаптическими везикулами, метаболическими факторами и рецепторами.

Ретроградный аксональный транспорт переносит отработанные вещества, захватывает питательные материалы и сигнальные посредники из области терминали для сомы нейрона и служит механизмом для входа в ЦНС токсинов и микроорганизмов.

Глава 6

ФИЗИОЛОГИЯ СИНАПСОВ

Передачу возбуждения между нейронами, а также от нейронов к мышечным и секреторным клеткам осуществляют специализированные межклеточные контакты — **синапсы** (рис. 6-1, 6-2, см. также рис. 5-1, 6-4, 6-5).

Пресинаптическая клетка выделяет в межклеточное пространство между контактирующими клетками (синаптическая щель) химический посредник — **нейромедиатор**. Молекулы нейромедиаторов взаимодействуют с их рецепторами на постсинаптической клетке, что приводит к изменениям мембранного потенциала (МП): деполяризации (*возбуждающие синапсы*) или гиперполяризации (*тормозные синапсы*). Синаптическая передача обладает пластичностью, т.е. способностью к облегчению, потенциации и депрессии. В синапсах проведение возбуждения всегда происходит в одном направлении — от пресинаптической терминали к постсинаптической клетке.

Организация и функция синапса

В синапсе различают пресинаптическую и постсинаптическую часть, а также расположенную между клетками синаптическую щель (см. рис. 6-1, Б, 6-4 и 6-5). В зоне синапса располагается также глиальная клетка (астроцит), участвующая в обмене медиаторов.

Пресинаптическая часть

Пресинаптическая часть содержит синаптические пузырьки с нейромедиатором, элементы цитоскелета и митохондрии. В пресинаптическую мембрану встроены потенциалзависимые Ca^{2+}-каналы. При поступлении ПД к терминальному расширению мембрана деполяризуется, Ca^{2+}-каналы открываются, ионы Ca^{2+} входят в термі-

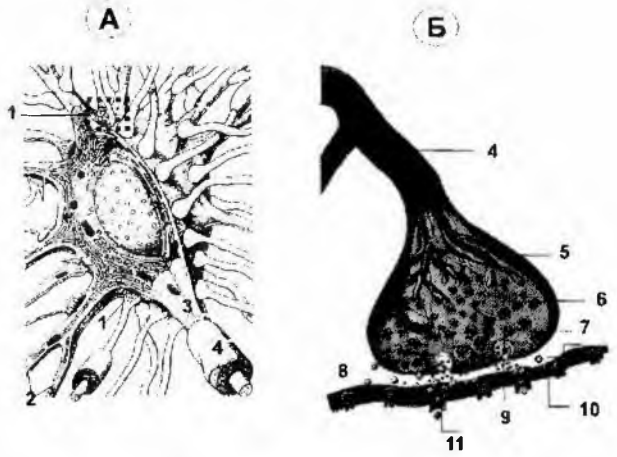


Рис. 6-1. Межнейронный (аксосоматический) синапс. А. На поверхности перикариона заканчивается множество (например, на мотонейронах до 10 000) концевых разветвлений (пресинаптических терминалей) аксонов от других нейронов; это аксосоматические синапсы. Один из них (1) представлен в правой части схемы; 2 — ветвления одного из дендритов; 3 — место отхождения аксона (аксонный холмик); 4 — миелинизированный аксон. Б. Между концевой терминалью аксона (5) пресинаптического нейрона и поверхностью перикариона постсинаптического нейрона (10) находится синаптическая щель (8) с диффундирующими в ней молекулами нейромедиатора (9). Для терминали аксона (пресинаптическая часть синапса, 5) характерны митохондрии (6) и синаптические пузырьки, содержащие молекулы нейромедиатора (7). В постсинаптическую мембрану вмонтированы рецепторы для связывания нейромедиатора и многочисленные ионные каналы (11). Помимо аксосоматических, между нейронами образуются аксо-аксональные, аксодендритические и дендро-дендритические синапсы. Большинство межнейронных синапсов относится к аксодендритическим (например, в коре больших полушарий — до 98%).

наль, запуская в активных зонах процесс слияния мембраны синаптического пузырька и пресинаптической мембраны, т.е. секрецию (экзоцитоз) нейромедиатора (см. рис. 6-5, позиции 2–4).

- **Роль Ca^{2+}.** Слияние синаптических пузырьков с пресинаптической мембраной происходит, когда увеличивается концентрации Ca^{2+} в цитозоле нервной терминали. Белок синаптического пузырька синаптотагмин связывается с Ca^{2+} и тем самым принимает участие в регуляции экзоцитоза (в том числе реорганизуя примембранный цитоскелет).

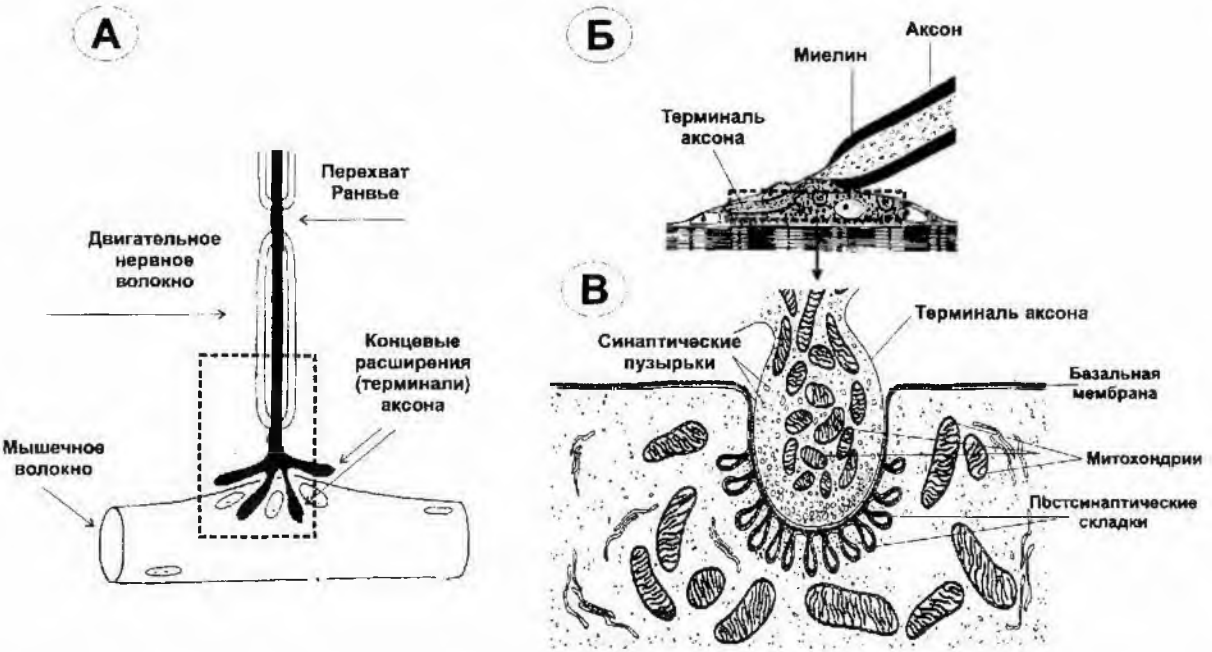


Рис. 6-2. Нервно-мышечный синапс (А и Б — фрагмент выделенной прямоугольником области на рис. А) образуется между концевыми расширениями (терминалями) соматических мотонейронов (пресинаптическая часть синапса) и поверхностью скелетного МВ (постсинаптическая часть). В — фрагмент области, обозначенной прямоугольником на рис. Б. На пре- и постсинаптической стороне видны многочисленные митохондрии, необходимые для поддержания мембранного электрогенеза, в терминали расположено множество содержащих нейромедиатор (ацетилхолин) синаптических пузырьков, освобождающих ацетилхолин в синаптическую щель и взаимодействующих с никотиновыми холинорецепторами, которые вмонтированы в постсинаптическую мембрану [11].

- **Синаптические пузырьки**. Молекулы нейромедиатора накапливаются в нервной терминали, находясь внутри синаптических пузырьков вместе с АТФ и некоторыми катионами. В каждом пузырьке находится несколько тысяч молекул нейромедиатора, что составляет квант нейромедиатора.
- **Активные зоны** (рис. 6-3). Секреция нейромедиатора осуществляется в специализированных участках пресинаптического нервного окончания — в активных зонах — участках утолщения пресинаптической мембраны. Активная зона состоит из «плотной полоски» на пресинаптической мембране и сгруппированных около неё синаптических пузырьков, потенциалзависимых кальциевых каналов, специальных белков экзоцитоза и элементов цитоскелета. Количество активных зон в нервно-мышечном синапсе достигает 30–40, в межнейронных синапсах — около десятка. Активные зоны расположены против скоплений рецепторов в постсинаптической мембране, что уменьшает задержку в передаче сигнала, связанную с диффузией нейромедиатора в синаптической щели.

Синаптическая щель — промежуток между пре- и постсинаптическими мембранами шириной 20–35 нм. В синаптическую щель из синаптических пузырьков выделяются молекулы нейромедиатора,

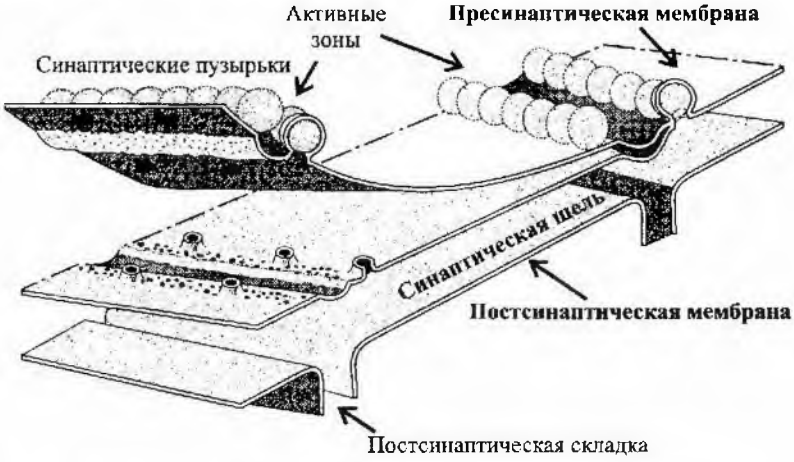


Рис. 6-3. Активные зоны нервно-мышечного синапса расположены напротив постсинаптических складок — участков скоплений холинорецепторов. Пресинаптическая мембрана слева расщеплена на два листка.

которые путём диффузии достигают постсинаптической мембраны. В синаптической щели находятся ферменты, расщепляющие молекулы нейромедиатора (например, ацетилхолинэстераза, гидролизующая ацетилхолин), а в пресинаптическую мембрану вмонтированы переносчики, осуществляющие перенос нейромедиаторов-аминокислот и биогенных аминов (например, глутамата, аспартата, норадреналина) в пресинаптическую терминаль.

Постсинаптическая часть

В постсинаптической мембране находятся рецепторы, чувствительные к нейромедиатору. Взаимодействие нейромедиатора с рецептором приводит к изменению МП постсинаптической мембраны. В зависимости от характера возникающего постсинаптического потенциала (деполяризация или гиперполяризация) различают синапсы возбуждающие и тормозные.

- **Возбуждающие синапсы**. При деполяризации возбуждение по плазмолемме электротонически распространяется до аксонного холмика, где генерируются ПД (рис. 6-4).

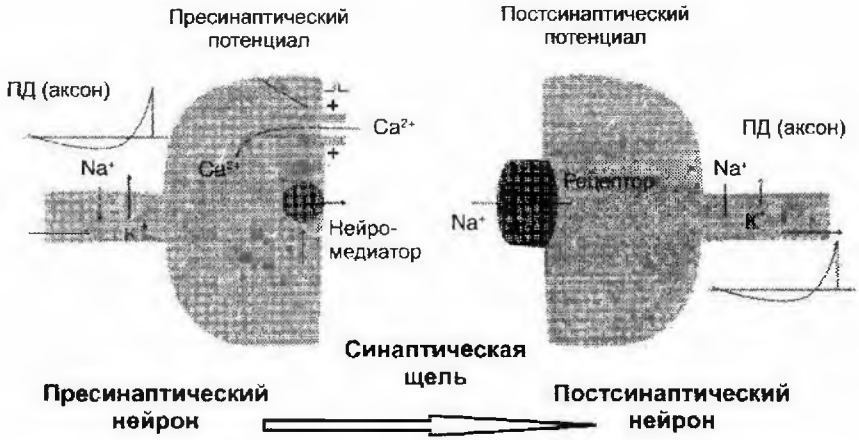


Рис. 6-4. Межнейронный холинергический синапс [7]. Трансмембранный перенос ионов указан стрелками. При связывании ацетилхолина с никотиновым холинорецептором (н-холинорецептор) в составе последнего открывается ионный канал, через пору которого проходят ионы натрия и калия, вызывая деполяризацию постсинаптической мембраны (постсинаптический потенциал). Таким образом, н-холинорецептор является лигандзависимым ионным каналом, т.е. ионотропным рецептором (см. рис. 6-5).

- **Тормозные синапсы.** При гиперполяризации возбудимость мембраны уменьшается и ПД не генерируются.

Характер электрического ответа постсинаптической стороны и дальнейший физиологический эффект определяются свойствами рецепторов. С точки зрения механизма открытия ионных каналов и последующей деполяризации или гиперполяризации (см. рис. 6-5) постсинаптические рецепторы подразделяются на ионотропные (от «*ион*») и метаботропные (от «*метаболизм*»).

- **Ионотропные рецепторы** сами по себе являются ионными каналами. Классический пример — н-холинорецепторы (рис. 6-5, слева).
- **Метаботропные рецепторы** связаны с ферментами (аденилатциклаза, фосфолипазы С или А2 либо киназы) через G-белок, образуя мультимолекулярную систему. Классический пример — м-холинорецепторы (рис. 6-5, справа).

Этапы синаптической передачи

Синаптическая передача возможна при реализации ряда последовательных процессов: синтез нейромедиатора, его накопление и хранение в синаптических пузырьках вблизи пресинаптической мембраны, высвобождение нейромедиатора из нервной терминали, кратковременное взаимодействие нейромедиатора с рецептором, встроенным в постсинаптическую мембрану; разрушение нейромедиатора или захват его нервной терминалью. На рис. 6-6 представлены стандартные этапы синаптической передачи с пресинаптического на постсинаптический нейрон.

1. Молекулы нейромедиатора поступают в мембранные синаптические пузырьки, располагающиеся в пресинаптической терминали и концентрирующиеся в активных зонах пресинаптической мембраны.
2. Приходящий по аксону ПД деполяризует пресинаптическую мембрану.
3. Вследствие деполяризации открываются потенциалзависимые Ca^{2+}-каналы, и Ca^{2+} поступает в терминаль.
4. Увеличение внутриклеточного $[Ca^{2+}]$ запускает слияние синаптических пузырьков с пресинаптической мембраной и выброс квантов, содержащих несколько тысяч молекул нейромедиатора, в синаптическую щель (экзоцитоз).

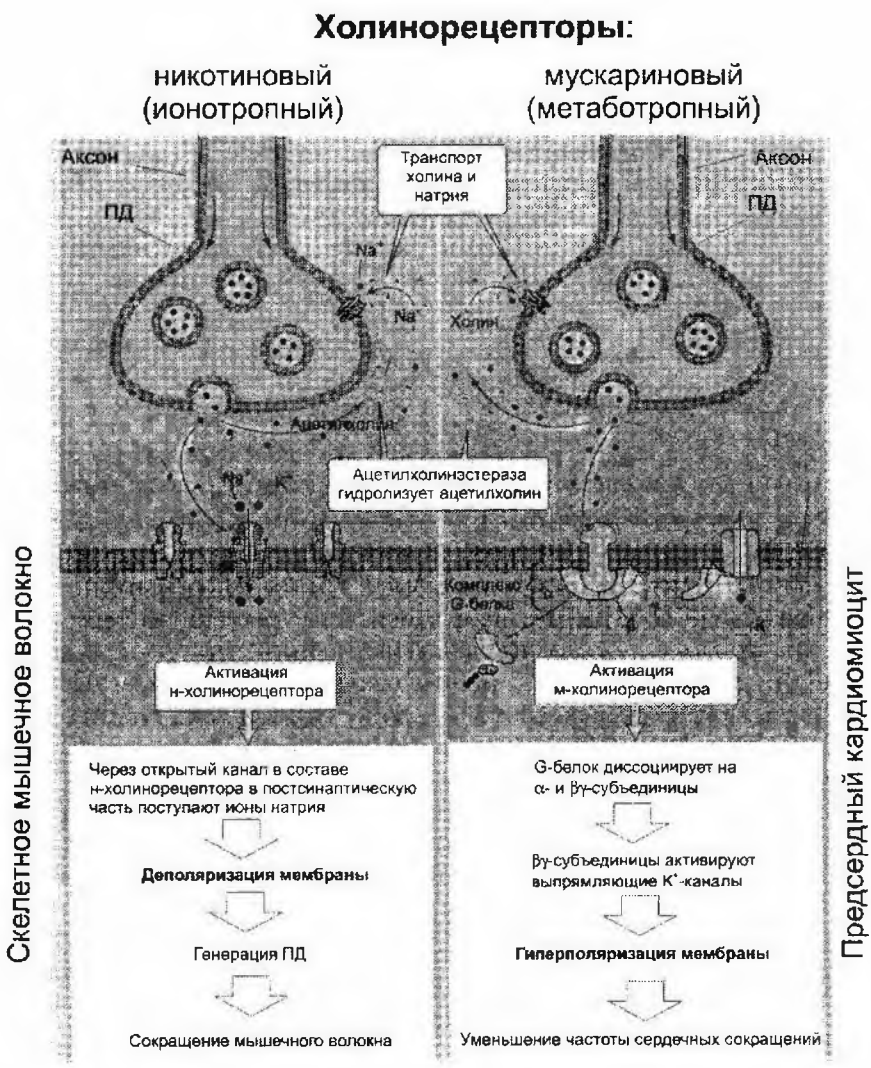


Рис. 6-5. Ионотропные и метаботропные рецепторы в холинергических синапсах [2].

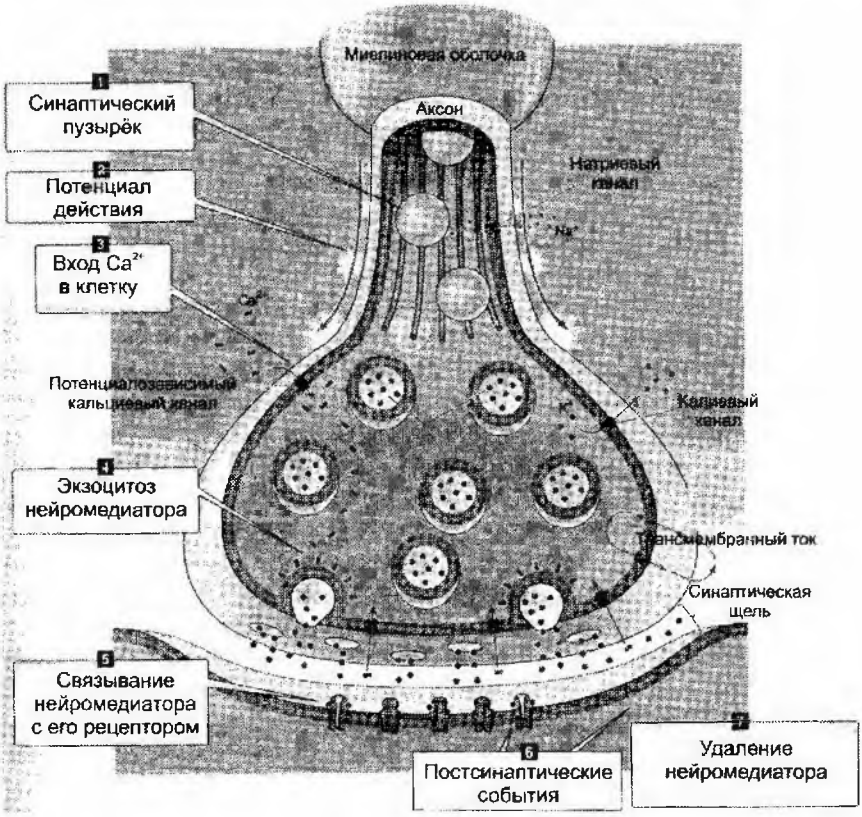


Рис. 6-6. Этапы синаптической передачи [2]. Пояснения в тексте.

5. Кванты нейромедиатора, поступившие в синаптическую щель, диффундируют в ней. Часть молекул нейромедиатора связывается со специфичными для них рецепторами постсинаптической мембраны.
6. Связавшие нейромедиатор рецепторы активируются, вследствие чего изменяется поляризация постсинаптической мембраны либо прямо (поступление ионов через ионотропные рецепторы) либо опосредованно — активация ионных каналов через систему G-белка (метаботропные рецепторы).

7. Нейромедиаторы инактивируются двумя путями: либо происходит их ферментная деградация, либо молекулы нейромедиатора захватываются нервной терминалью и глиальными клетками.

Постсинаптические потенциалы

Вызванные и спонтанные постсинаптические потенциалы (ПСП). Нейромедиаторы при связывании с ионотропными рецепторами вызывают ПСП. Количество квантов медиатора, содержащееся в одном ПСП, определяет его квантовый состав. При возбуждении пресинаптической терминали ПД и секреции множества синаптических пузырьков регистрируются *вызванные*, или *многоквантовые* ПСП. Существуют также *спонтанные*, или *миниатюрные* ПСП, обусловленные случайным (в отсутствие ПД) экзоцитозом медиатора в синаптическую щель. Эти сигналы обычно одноквантовые, и они незначительны по амплитуде.

Синаптическая задержка. Между моментом поступления ПД к пресинаптическому нервному окончанию и временем возникновения ПСП существует временной интервал в 0,5–1 мс, получивший название синаптической задержки. Она объясняется прежде всего временем, необходимым для выделения медиатора и его действия на постсинаптическую мембрану. Наиболее длительным при этом является процесс запуска секреции медиатора.

Возбуждающие и тормозные ПСП. ПСП могут быть либо возбуждающими (деполяризующими), либо тормозными (гиперполяризующими).

- **Возбуждающие ПСП** вызваны возрастанием проводимости мембраны для Na^+. Они *деполяризуют постсинаптическую мембрану*, повышают возбудимость клетки, а при достижении критического уровня деполяризации вызывают ПД. Так, активация н-холинорецепторов и глутаматных (ионотропных) рецепторов приводит к возникновению возбуждающих ПСП. Пора (канал) этих рецепторов имеет относительно большой диаметр, несет отрицательный заряд и проницаема для катионов (Na^+, K^+, Ca^{2+}), но через пору внутрь клетки в основном проходят ионы Na^+ в силу гораздо большего электрохимического градиента.
- **Тормозные ПСП** вызваны повышением проводимости мембраны для K^+ и Cl^-. Они *гиперполяризуют постсинаптическую*

мембрану, понижают возбудимость клетки и препятствуют генерации ПД. Этот процесс получил название *постсинаптического торможения*. Так, активация глициновых рецепторов и рецепторов ГАМК типа А приводит к возникновению тормозных ПСП. Эти рецепторы пропускают внутрь клетки ионы Cl^-.

Нейромедиаторы

Нейромедиаторы — низкомолекулярные вещества — поступают из синаптических пузырьков в синаптическую щель и связываются со своими рецепторами в постсинаптической мембране. Взаимодействие нейромедиатора с рецептором активирует лигандзависимые каналы или систему G-белка.

- **Критерии**. Нейромедиатор должен удовлетворять следующим критериям:
  - ✧ вещество выделяется из нейрона при его возбуждении;
  - ✧ в нейроне содержатся ферменты для синтеза данного вещества;
  - ✧ постсинаптические клетки имеют рецепторы к этому веществу;
  - ✧ экзогенный аналог имитирует действие нейромедиатора.
- **Химия**. Большинство нейромедиаторов — аминокислоты и их производные. Некоторые нейроны модифицируют аминокислоты с образованием аминов (норадреналин, серотонин, ацетилхолин). Другие нейромедиаторы (эндорфины, энкефалины) имеют пептидную природу. Каждый нейрон может синтезировать более одного нейромедиатора.
- **Классификация**. Известно более 50 химических веществ, выполняющих функции нейромедиаторов, их можно разделить на следующие группы.
  - ✧ **Аминокислоты**: нейтральные (глутамат и аспартат) и кислые (глицин, ГАМК).
  - ✧ **Амины**: моноамины (ацетилхолин, серотонин, гистамин) и катехоловые амины (адреналин, норадреналин, дофамин).
  - ✧ **Нейропептиды**: ТТГ-РГ, метионин- и лейцин-энкефалины, ангиотензин II, холецистокининподобный пептид, окситоцин, соматостатин, люлиберин, вещество Р, нейротензин, гастрин-рилизинг-пептид, аргинин-вазопрессин, β-эндорфин, АКТГ, VIP.

- ✧ **Пурины**: АТФ и аденозин.
- ✧ **Газы** не являются «классическими» медиаторами, поскольку они не содержатся в синаптических пузырьках. Пример — оксид азота (NO).

- **Комедиаторы**. Большинство нейронов (а возможно, и все) содержит не один нейромедиатор, а несколько; их родовое наименование — комедиаторы. Обычно это один низкомолекулярный нейромедиатор и один нейропептид (например, ацетилхолин в качестве комедиаторов может иметь энкефалин, VIP, вещество P, соматостатин и нейротензин; некоторые спинальные интернейроны высвобождают глицин и ГАМК, а нейроны ядер шва секретируют в одних и тех же синапсах серотонин и глутамат).
- **Модуляторы**. Нередко понятие «нейромедиатор» объединяют с понятием «нейромодулятор». Модуляторы не осуществляют синаптическую передачу, но могут значительно усиливать как синаптическую передачу, так и возбудимость нервных клеток. Так, пирамидные нейроны зрительной коры имеют следующие синаптические входы: возбуждающие (глутамат) из таламуса, тормозные (ГАМК) от интернейронов и модулирующие (норадреналин) из голубоватого места.

Синапсы в нейронных сетях

Выше рассматривалась физиология единичного синапса — важного элемента взаимодействия между нейронами, но в условиях целостного организма основную задачу нервной системы, передачу и переработку информации, невозможно свести к работе отдельных синапсов. Напротив, функции нервной системы выполняются только при условии взаимодействия множества нервных клеток: нейронных цепочек и сетей посредством синапсов. При этом в нейронных сетях проявляются такие важные нейрофизиологические свойства, как торможение, утомление, суммация, окклюзия, облегчение, депрессия и потенциация.

Синаптическое торможение

Торможение является одним из фундаментальных свойств ЦНС и было открыто в 1863 г. И.М. Сеченовым, который обнаружил, что активность спинного мозга подавляется при раздражении структур среднего мозга. Торможением называется влияние пре-

синаптического нейрона, предотвращающее или прекращающее возбуждение постсинаптического нейрона. Синаптическое торможение играет важную физиологическую роль в ЦНС, ограничивая избыточное возбуждение в нейронных сетях. Различают несколько видов синаптического торможения — постсинаптическое, пресинаптическое и возвратное.

- **Постсинаптическое торможение** (рис. 6-7, 1В) наблюдается при выделении медиатора (например, ГАМК), повышающего проводимость постсинаптической мембраны для Cl^- или/и K^+. При этом возникают тормозные постсинаптические потенциалы, гиперполяризующие постсинаптическую мембрану, понижающие возбудимость клетки и препятствующие генерации ПД.
- **Пресинаптическое торможение** осуществляют нейроны, аксоны которых оканчиваются (Б) на возбуждающих синаптических окончаниях другого нейрона (А), образуя аксо-аксональные синапсы (рис. 6-7, 1Б). Пресинаптическое торможение выполняется посредством следующего механизма.
  - ✧ Пресинаптический тормозной нейрон Б выделяет нейромедиатор, который увеличивает Cl^--проводимость и вызывает гиперполяризацию мембраны возбуждающего нервного окончания А. Вследствие этого снижается возбудимость и

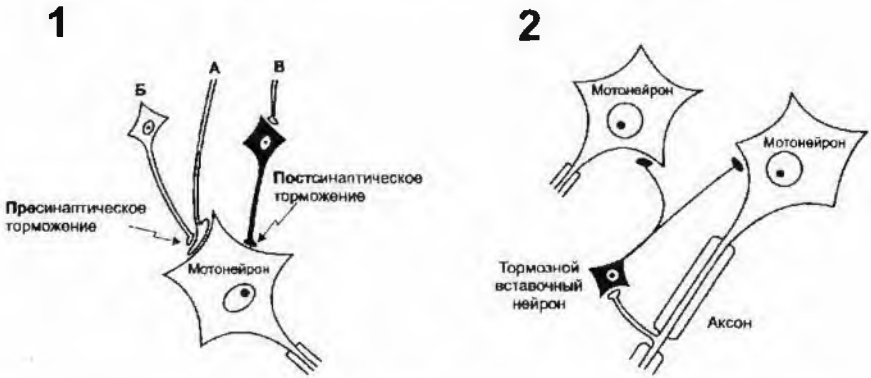


Рис. 6-7. Синаптическое торможение. 1 (слева) — пресинаптическое и постсинаптическое торможение: А — возбуждающее окончание, Б — нейрон, вызывающий пресинаптическое торможение, В — нейрон, вызывающий постсинаптическое торможение; 2 (справа) — возвратное торможение. Пояснения в тексте.

увеличивается порог генерации ПД возбуждающего окончания. В свою очередь это уменьшает количество входящего Ca^{2+} и, соответственно, количество выделяющегося возбуждающего медиатора. Потенциалзависимые K^+-каналы также открыты, и выход K^+ уменьшает вход Ca^{2+} в окончание возбуждающего нейрона. Смысл пресинаптического торможения заключается в уменьшении некоторых влияний на мотонейрон без снижения общей возбудимости клетки.

- **Пресинаптическое облегчение**. Противоположный пресинаптическому торможению эффект оказывает пресинаптическое облегчение, обеспечивающее более продолжительное открытие Ca^{2+}-каналов. Поскольку серотонин, выделяющийся в аксо-аксональных синапсах, повышает содержание цАМФ в нервном окончании, это приводит к закрытию K^+-каналов, замедлению скорости реполяризации, увеличению продолжительности пачек ПД. В результате возрастает количество входящих ионов Ca^{2+} и увеличивается секреция нейромедиатора.
- **Возвратное торможение** (рис. 6-7, 2). Нейроны ЦНС могут тормозить сами себя путём отрицательной обратной связи. Так, мотонейроны спинного мозга сразу после отхождения аксона от тела нервной клетки посылают возвратные коллатерали, образующие синапсы с тормозными вставочными нейронами (клетки Реншоу). Клетки Реншоу иннервируют мотонейроны, направившие к ним возвратные коллатерали. Этот нейронный круг с обратной связью работает следующим образом. Мотонейрон, посылая сигналы к мышцам, одновременно активирует через возвратную коллатераль клетку Реншоу. Возбуждённая клетка Реншоу выделяет из пресинаптических терминалей глицин, и под его влиянием замедляются или тормозятся разряды мотонейрона. Возвратное торможение наблюдается также в коре больших полушарий и лимбической системе.

Суммация, окклюзия и утомление

- **Суммация**. В мозге дендритная зона (см. рис. 5-1) одного нейрона формирует с другими нервными клетками множество синапсов (до сотен, тысяч и десятков тысяч). Когда на мембране дендритной зоны одного нейрона одновременно возникают постсинаптические потенциалы (ПСП) в нескольких синаптических контактах, то происходит *пространственная*

суммация этих потенциалов; если же несколько ПСП возникают в одном синапсе через короткий временной промежуток, то наблюдается их *временная суммация*. На рис. 6-8 представлена гипотетическая нейронная сеть, в которой суммируется влияние нейронов А и Б на нейрон Г. В случае возбуждающих ПСП одновременное воздействие нейронов А и Б на нейрон Г может привести к генерации ПД, тогда как раздельная активация синаптических входов вызовет лишь подпороговый ответ. *Пространственная и временная суммация облегчает достижение критического уровня деполяризации и генерацию ПД.* Напротив, при суммации тормозных ПСП будет наблюдаться более выраженная гиперполяризация и увеличение порога генерации ПД.

- **Окклюзия**. В некоторых случаях раздельная активация нейронов более эффективна, чем одновременная. Этот феномен, называемый окклюзией, рассмотрен на рис. 6-8. Когда для генерации ПД в нейроне достаточно активации одного афферентного входа, *раздельная активность* нейронов А и Б приведёт к активации четырёх нервных клеток (В + Г, Г + Д), но при одновременном возбуждении нейронов А и Б будут активированы лишь три нейрона (В + Г + Д). Причиной окклюзии служит конвергенция афферентных входов нейронов А и Б на нейроне Г.
- **Утомление**. Повторная стимуляция возбуждающих синапсов с высокой частотой вначале вызывает появление большого количества разрядов в постсинаптических нейронах, но частота разрядов в течение короткого времени уменьшается. Это состояние называется утомлением синаптической передачи. Утомление синаптической передачи — важное свойство ЦНС, предохраняющее от перевозбуждения (так, во время эпилепти-

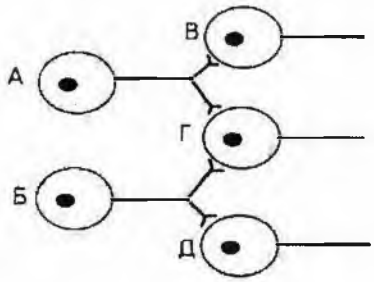


Рис. 6-8. Суммация и окклюзия в нейронных сетях.

ческого припадка утомление предохраняет ЦНС от серьёзных повреждений). Развитие утомления связано с истощением запасов нейромедиатора: их достаточно для генерации 10 000 ПД, этот запас может израсходоваться в несколько минут, а иногда и секунд.

Пластичность синапсов

В ходе функционирования синапсы подвергаются функциональным и морфологическим перестройкам. Этот процесс назван синаптической пластичностью. Наиболее ярко такие изменения проявляются при *высокочастотной*, или *тетанической активности*, являющейся естественным условием функционирования синапсов *in vivo*. Например, частота импульсации вставочных нейронов в ЦНС достигает 1000 Гц. Пластичность (рис. 6-9) может проявляться либо в *увеличении (облегчении, потенциации)*, либо в уменьшении (*депрессии*) эффективности синаптической передачи. Выделяют *кратковременные* (длятся секунды и минуты) и *долговременные* (длятся часы, месяцы, годы) формы синаптической пластичности. Последние интересны тем, что они имеют отношение к процессам научения и памяти.

Кратковременные формы синаптической пластичности. К ним относятся облегчение, потенциация, депрессия и привыкание.

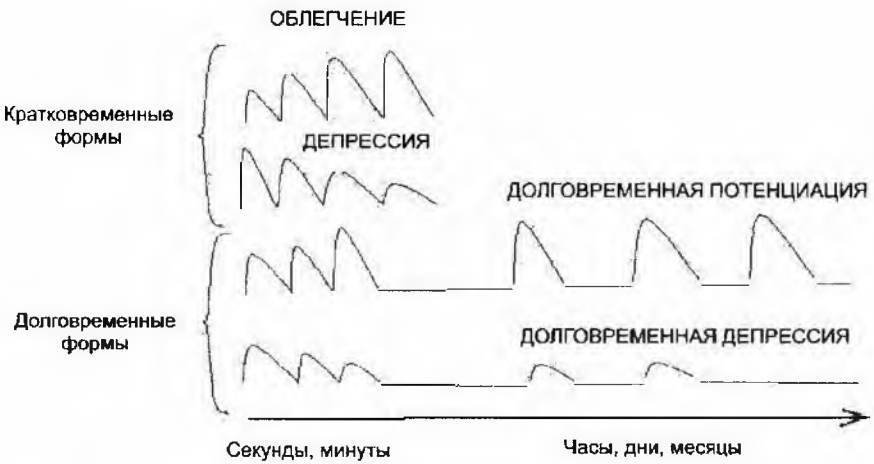


Рис. 6-9. Формы синаптической пластичности.

- **Облегчение**. В процессе активности в синапсах с исходно низким уровнем секреции нередко увеличивается амплитуда постсинаптического потенциала (ПСП). Этот процесс — облегчение — имеет пресинаптическую природу и объясняется теорией «остаточного кальция». Согласно этой теории, в процессе высокочастотной активности в пресинаптической терминали наблюдается повышение концентрации Ca^{2+}, вследствие чего возрастает вероятность освобождения квантов нейромедиатора.
- **Потенциация, посттетаническая потенциация (сенситизация)**. Увеличение ПСП при высокочастотной активности может иметь и постсинаптическую природу. Такой вид пластичности связан с повышением чувствительности постсинаптических рецепторов к нейромедиатору и называется потенциацией. Величина ПСП может некоторое время (секунды и минуты) оставаться повышенной и после окончания тетанической активности. Это *посттетаническая потенциация* (в ЦНС — *сенситизация*).
- **Депрессия и привыкание (габитуация)**. В синапсах с исходно высоким уровнем секреции высокочастотная активность может обусловливать уменьшение величины ПСП. Этот процесс — депрессия — связан преимущественно с истощением запаса нейромедиатора в пресинаптическом нервном окончании. Депрессия является одним из механизмов привыкания (габитуации).

Долговременные формы синаптической пластичности

- **Долговременная потенциация** — быстро развивающееся устойчивое усиление синаптической передачи в ответ на высокочастотное раздражение. Этот вид пластичности может продолжаться дни и месяцы. Долговременная потенциация наблюдается во всех отделах ЦНС, но наиболее полно она изучена на глутаматергических синапсах в гиппокампе.

Существуют три основных подтипа ионотропных глутаматных рецепторов: NMDA (от N-methyl-D-aspartat, чувствительны к N-метил-D-аспартату), AMPA (связываются с α-амино-3-гидрокси-5-изоксазолпропионовой кислотой) и каинатные рецепторы. NMDA- и AMPA-рецепторы играют ключевую роль в возникновении и проявлении долговременной потенциации.

- **Долговременная депрессия** также возникает в ответ на высокочастотное раздражение и проявляется в виде длительного ослабления синаптической передачи. Этот вид пластичности имеет сходный с долговременной потенциацией механизм, но развивается при более низкой внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+}.

Обобщение главы

Проникновение потенциала действия в нервную терминаль открывает потенциалзависимые кальциевые каналы. Выделившийся кальций входит в терминаль и запускает каскад процессов, приводящих к высвобождению медиатора.

Синаптическая передача вовлекает некоторое количество нейромедиатора, который активирует специфические рецепторы на постсинаптических клетках.

Большинство нейромедиаторов запасено в синаптических везикулах, и они высвобождаются под влиянием стимуляции нервов в процессе опосредованного кальцием экзоцитоза.

Выделившийся медиатор связывается с рецепторами на постсинаптической клетке, активирует их и затем быстро удаляется.

Удаление медиатора из синапса осуществляется посредством активного транспорта в пресинаптическую клетку (или пресинаптические астроциты в ЦНС), диффузии из синаптической щели или ферментативного расщепления в области синаптической щели.

Глава 7

ФИЗИОЛОГИЯ СОКРАТИТЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

Двигательные функции, осуществляемые сократительными элементами мышечных тканей (поперечнополосатое скелетное МВ, кардиомиоциты, ГМК) и немышечными контрактильными клетками (миоэпителиальные, миофибробласты и др.), обеспечивает **актомиозиновый хемомеханический преобразователь**. В скелетных МВ и кардиомиоцитах содержатся сократительные единицы — саркомеры (рис. 7-1), это *поперечнополосатые мышцы*; в ГМК саркомеров нет, это *гладкие мышцы*. Сократительную функцию скелетной мышечной ткани (*произвольная мускулатура*) контролирует нервная система (соматическая двигательная иннервация). *Непроизвольные мышцы* (сердечная и гладкая) имеют вегетативную двигательную иннервацию, а также развитую систему гуморального контроля за их сократительной активностью. Все мышечные элементы способны к генерации ПД, распространяющихся по клеточной мембране (сарколемма).

СКЕЛЕТНАЯ МЫШЦА

У человека более 600 скелетных мышц (около 40% массы тела). Они обеспечивают осознанные и осознаваемые произвольные движения тела и его частей. Структурно-функциональная единица скелетной мышцы — скелетное мышечное волокно (МВ) (см. рис. 7-1).

Мышечное волокно

Большинство скелетных мышц начинается и заканчивается сухожилиями; скелетные МВ расположены параллельно друг другу, поэтому сила сократившихся МВ суммируется. Скелетное МВ имеет форму протяжённого цилиндра длиной до 40 мм при диаметре от 10 до 80 мкм. Термин *оболочка волокна* (**сарколемма**)

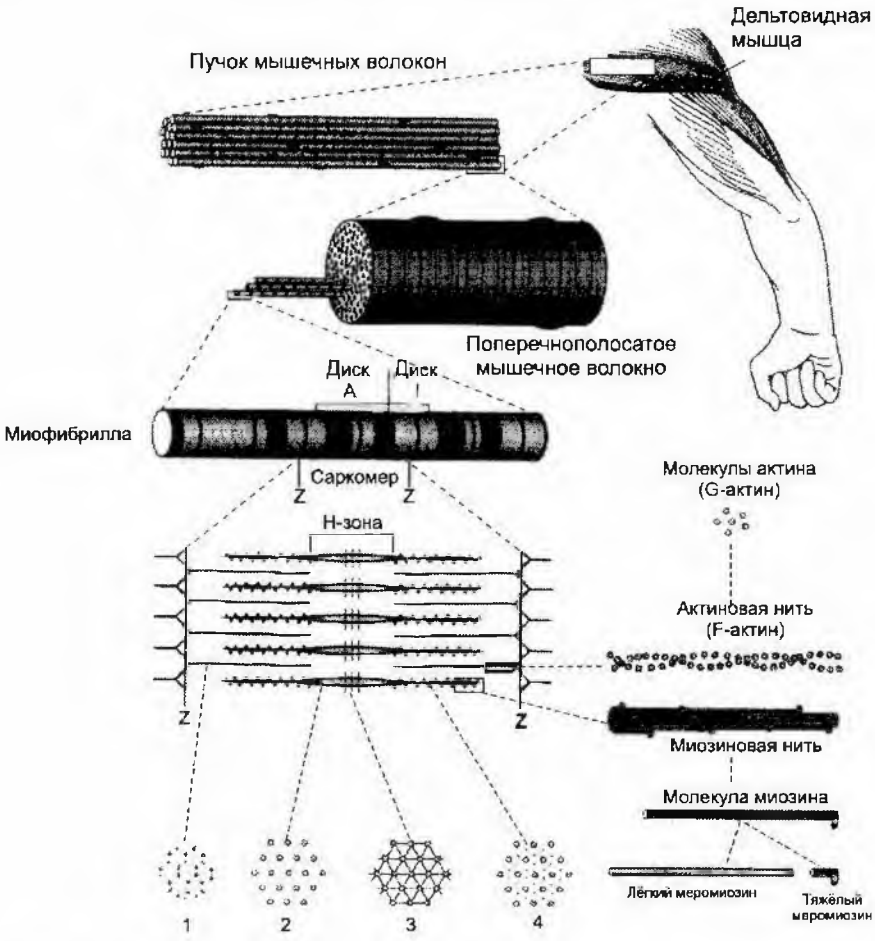


Рис. 7-1. Скелетная мышца состоит из поперечнополосатых мышечных волокон [11]. Значительный объём МВ занимают миофибриллы. Расположение светлых и тёмных дисков в параллельных друг другу миофибриллах совпадает, что приводит к появлению поперечной исчерченности. Структурная единица миофибрилл — саркомер, сформированный из толстых (миозиновых) и тонких (актиновых) нитей. Расположение тонких и толстых нитей в саркомере показано слева и слева внизу. G-актин — глобулярный, F-актин — фибриллярный актин.

относят к двум структурам — плазматической мембране МВ и окружающей её базальной мембране. От поверхности МВ отходят трубковидные впячивания сарколеммы — поперечные трубочки (**Т-трубочки**), контактирующие с элементами саркоплазматического ретикулума — СР (**депо Ca^{2+}**) (рис. 7-3). Помимо миофибрилл и СР, в саркоплазме (миоплазме, цитоплазме) МВ расположены энергетические станции — **митохондрии** и гранулы гликогена. Все МВ в мышцах подразделяются на экстрафузальные (иннервированы α-мотонейронами и осуществляют сократительную функцию) и интрафузальные (иннервированы γ-мотонейронами и образуют чувствительные структуры мышц). Экстрафузальные МВ подразделяются на фазные (осуществляют быстрые сокращения) и тонические (специализируются на поддержании статического напряжения). Произвольная мускулатура человека практически полностью состоит из фазных МВ, генерирующих ПД и в ответ на стимуляцию отвечающих быстрым сокращением.

Миофибриллы

Каждая миофибрилла содержит около 1500 толстых и 3000 тонких нитей. Поперечная исчерченность скелетного МВ (см. рис. 7-1 и 7-3) определяется регулярным чередованием в миофибриллах различно преломляющих поляризованный свет участков (дисков), изотропных и анизотропных, — **светлых** (Isotropic, I-диски) и **тёмных** (Anisotropic, A-диски) **дисков**. Разное светопреломление дисков определяется упорядоченным расположением по длине саркомера тонких (актиновых) и толстых (миозиновых) нитей: *толстые нити* находятся только в тёмных дисках, *светлые диски* не содержат толстых нитей. Каждый светлый диск пересекает **Z-линия**. Участок миофибриллы между соседними Z-линиями определяют как саркомер.

- **Саркомер** — часть миофибриллы, расположенная между двумя последовательными Z-дисками. В состоянии покоя при полностью растянутой мышце длина саркомера составляет 2 мкм. При такой длине саркомера актиновые (тонкие) нити лишь частично перекрывают миозиновые (толстые) нити. Один конец тонкой нити прикреплён к Z-линии, а другой конец направлен к середине саркомера. Толстые нити занимают центральную часть саркомера — A-диск (содержащий только толстые нити участок саркомера — H-зона, в середи-

не которой проходит М-линия). I-диск входит в состав двух саркомеров. Следовательно, каждый саркомер содержит один А-диск (тёмный) и две половины I-диска (светлого), формула саркомера — 0,5А + I + 0,5А. Во время сокращения длина А-диска не меняется, а длина I-диска укорачивается, что и послужило основанием для создания теории, объясняющей сокращение мышцы механизмом скольжения (*теория скольжения*) тонких актиновых нитей вдоль толстых миозиновых.

- **Толстая нить** (рис. 7-2, Б). Каждая миозиновая нить состоит из 300–400 молекул миозина и С-белка. **Миозин** (рис. 7-2, В) — гексамер (две тяжёлые и четыре лёгкие цепи). Тяжёлые цепи — две спирально закрученные полипептидные нити, несущие на своих концах глобулярные головки. В области головок с тяжёлыми цепями связаны лёгкие цепи. Каждую миозиновую нить связывает с Z-линией гигантский белок титин. С толстыми нитями связаны небулин, миомезин, креатинфосфокиназа и другие белки.
- **Тонкая нить** (рис. 7-2, А) имеет длину около 1 мкм и состоит из двойной спирали F-актина в кооперации с двумя нитями тропомиозина, белков тропонинового комплекса и ассоциированных с тонкой нитью и образующих её поддерживающий каркас α-актинина, десмина и небулина.
  - ✧ **Актин**. Молекулы глобулярного актина (G-актин, мол. масса 45 000) полимеризуются и образуют фибриллярный актин (F-актин). С одним из G-актинов связана молекула АДФ; считается, что именно это место — *активный участок*, где происходит взаимодействие с головкой миозина.
  - ✧ **Тропомиозин**. Молекулы имеют молекулярную массу 70 000 и длину 40 нм и укладываются конец в конец в желобке между двумя спирально закрученными цепочками F-актина. В состоянии покоя молекулы тропомиозина «закрывают» активные участки актиновых нитей и предотвращают взаимодействие актина и миозина.
  - ✧ **Тропонины**. Этот комплекс прикреплён к молекулам тропомиозина с интервалами 40 нм и образован тремя глобулярными субъединицами — тропонинами Т (связывается с тропомиозином), I (препятствует взаимодействию актина и миозина) и С (Ca^{2+}-связывающий белок).

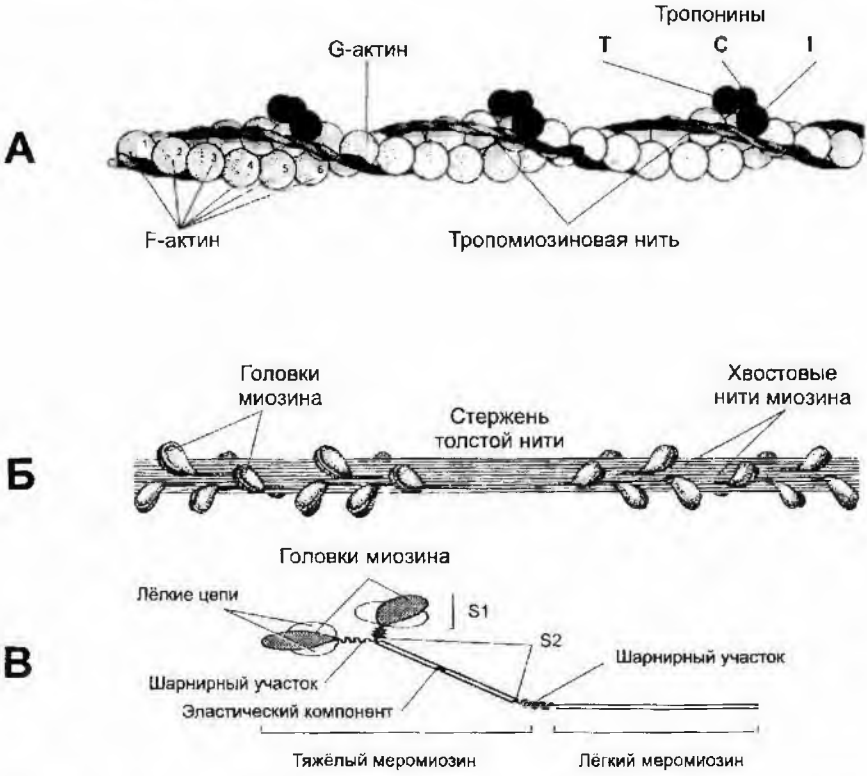


Рис. 7-2. Тонкая и толстая нити в составе миофибрилл [11]. А — тонкая нить (две спирально скрученные нити фибриллярного актина — F-актин). В канавках спиральной цепочки залегает двойная спираль тропомиозина, вдоль которой располагаются молекулы тропонина трёх типов. Б — толстая нить. Молекулы миозина способны к самосборке и формируют веретенообразный агрегат диаметром 15 нм и длиной 1,5 мкм. Фибриллярные хвосты молекул образуют стержень толстой нити, головки миозина расположены спиралями и выступают над поверхностью толстой нити. В — молекула миозина. Лёгкий меромиозин обеспечивает агрегацию молекул миозина, тяжёлый меромиозин имеет связывающие актин участки и обладает активностью АТФазы.

✧ **α-Актинин, десмин и виментин** — белки, связанные с тонкими нитями; они входят в состав Z-линии, в которую вплетён один конец тонкой нити; второй конец расположен между толстыми нитями и связан с ними при помощи небулина.

Саркоплазматическая сеть и Т-трубочки

Саркоплазма содержит обильную эндоплазматическую сеть (саркоплазматический ретикулум — СР, см. рис. 7-3). СР имеет вид канальцев, идущих преимущественно вдоль миофибрилл и анастомозирующих друг с другом. В каждом саркомере СР образует расширенные участки — концевые цистерны. Между двумя соседними концевыми цистернами располагается Т-трубочка — впячивание сарколеммы. Этот комплекс (две концевые цистерны и Т-трубочка) называют «триадой». В триадах происходит передача возбуждения в виде ПД, возникающего в плазматической мембране мышечного волокна, на мембраны концевых цистерн — **сопряжение возбуждения и сокращения** (электромеханическое сопряжение): дигидропиридиновые рецепторы Т-трубочек регистрируют изменения МП и активируют рианодиновые рецепторы СР (Ca^{2+}-канал).

СР — модифицированная гладкая эндоплазматическая сеть — выполняет функцию *депо кальция*. Ca^{2+}-транспортирующие АТФазы

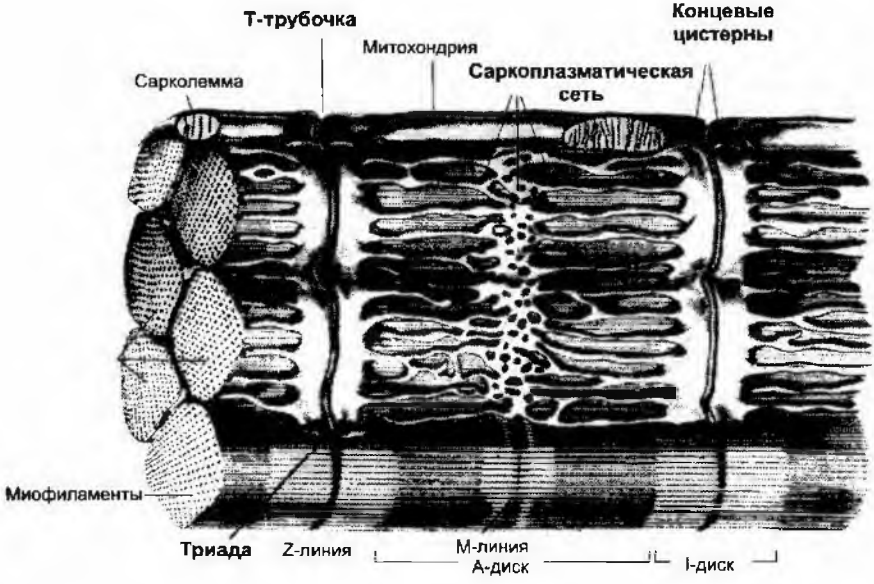


Рис. 7-3. Фрагмент скелетного мышечного волокна [11]. Цистерны СР окружают каждую миофибриллу. Т-трубочки подходят к миофибриллам на уровне границ между тёмными и светлыми дисками и вместе с концевыми цистернами СР образуют триады.

СР *откачивают* ионы кальция из саркоплазмы. Ca^{2+}-связывающий белок кальсеквестрин находится внутри СР. Кальциевые каналы, образованные рецепторами рианодина, *высвобождают* Ca^{2+} из депо в саркоплазму.

Депо Ca^{2+} (рис. 7-4, А). Цистерны гладкой эндоплазматической сети многих клеток предназначены для накопления в них Ca^{2+} путём постоянного откачивания Ca^{2+} из цитоплазмы. Подобные депо существуют в скелетной и сердечной мышцах, нейронах, хромаффинных клетках, яйцеклетке, эндокринных клетках. Различные сигналы (например, гормоны, нейромедиаторы, факторы роста) влияют на активность клеток и их пролиферацию, изменяя концентрацию внутриклеточного посредника — Ca^{2+}. Например, услови-

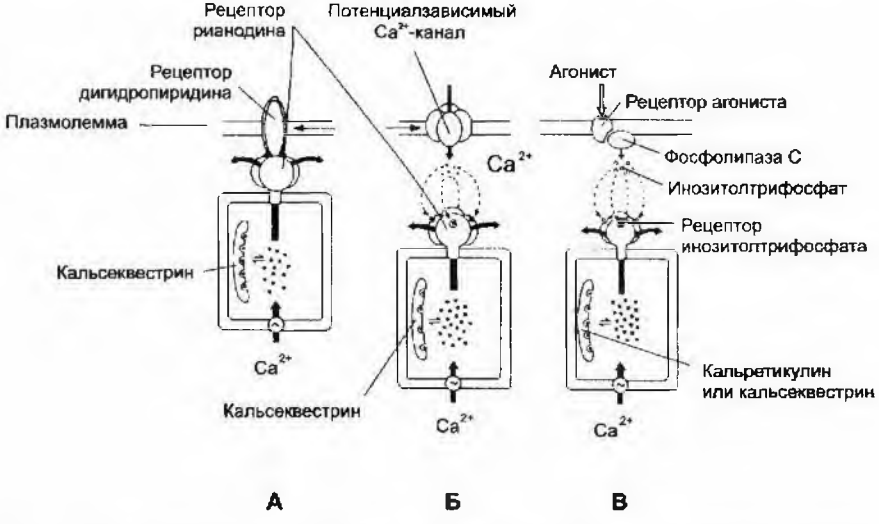


Рис. 7-4. Механизм высвобождения Ca^{2+} из цистерн саркоплазматического ретикулума [11]. А — рецептор рианодина в мембране цистерны связан с Ca^{2+}-каналом. Работу канала контролируют рецепторы дигидропиридина плазмолеммы, в ответ на деполяризацию активирующие рецепторы рианодина, что и приводит к высвобождению Ca^{2+}; Б — рецептор рианодина в мембране цистерны непосредственно не связан с белками плазмолеммы, но активируется Ca^{2+} при незначительном повышении концентрации этого катиона в цитозоле за счёт поступления в клетку через потенциалзависимые Ca^{2+}-каналы; В — Ca^{2+} освобождается из цистерн при активации рецепторов ИТФ. Этот второй посредник образуется при участии фосфолипазы С в ответ на взаимодействие агониста со своим рецептором в плазмолемме.

ем сокращения мышечных элементов является резкое повышение концентрации Ca^{2+} в цитозоле. Для этого необходимо накопление Ca^{2+} в специальных депо, образованных Ca^{2+}-запасающими цистернами СР. Внутри цистерн находятся **Ca^{2+}-связывающие белки**. В мембрану цистерн-депо Ca^{2+} встроены **Ca^{2+}-насос** и **Ca^{2+}-канал**. Цистерны содержат также низкомолекулярные фосфопротеины, регулирующие захват Ca^{2+} (например, фосфоламбан СР ГМК и сердечной мышцы).

- **Ca^{2+}-связывающие белки** внутри цистерн (кальсеквестрин, кальретикулин и др.) непрочно связаны с Ca^{2+}. Кальсеквестрин — главный Ca^{2+}-связывающий белок СР волокон поперечнополосатой мышцы и некоторых ГМК. Одна молекула кальсеквестрина связывает приблизительно 50 ионов Ca^{2+}. Кальретикулин содержится в СР большинства ГМК и в эндоплазматическом ретикулуме немышечных клеток.
- **Ca^{2+}-насос**, закачивающий Ca^{2+} внутрь цистерн, — Ca^{2+}-АТФаза.
- **Ca^{2+}-канал**, по которому Ca^{2+} выходит из цистерны в цитозоль по градиенту концентрации. Известно несколько типов Ca^{2+}-каналов, в том числе управляемые рецепторами рианодина и ИТФ.
  - ✧ **Рецепторы рианодина** активируются двояко: через рецепторы дигидропиридина и через потенциалзависимые Ca^{2+}-каналы.
  - ✧ **Рецепторы дигидропиридина** встроены в клеточную мембрану и реагируют на изменения МП: изменение их конформации активирует рецепторы рианодина и приводит к высвобождению Ca^{2+} из депо (см. рис. 7-4, А). Подобный механизм функционирует в скелетных МВ.
  - ✧ **Изменения мембранного потенциала** открывают потенциалзависимые Ca^{2+}-каналы, в клетке незначительно повышается концентрация Ca^{2+}. Этот Ca^{2+} активирует рецепторы рианодина, и запасённый в депо Ca^{2+} выходит в цитозоль. Этот механизм функционирует в нейронах и кардиомиоцитах.
  - ✧ **Кофеин** также может открывать Ca^{2+}-каналы, активируя рецепторы рианодина, но в то же время кофеин — мощный ингибитор рецепторов ИТФ, что нивелирует его эффект на рецепторы рианодина.

✧ **Инозитолтрифосфат**. Каналы в мембране цистерн открываются под действием ИТФ (рис. 7-4, В), образующегося при воздействии на клетку внешнего сигнала. Так, при взаимодействии ангиотензина со своим рецептором в плазматической мембране ГМК активируется фосфолипаза С и образуется ИТФ. Последний диффундирует в цитоплазме, связывается с рецепторами ИТФ в мембране цистерн гладкой эндоплазматической сети и открывает Ca^{2+}-каналы. *Этот механизм функционирует в овоцитах, лимфоцитах, ГМК* и других клетках.

Иннервация

Двигательная и чувствительная **соматическая** иннервация МВ скелетных мышц осуществляется соответственно α- и γ-мотонейронами передних рогов спинного мозга и двигательных ядер черепных нервов и псевдоуниполярными чувствительными нейронами спинномозговых узлов и чувствительных ядер черепных нервов. **Вегетативная** иннервация МВ в скелетных мышцах не обнаружена, но ГМК стенки кровеносных сосудов мышц имеют симпатическую адренергическую иннервацию.

Двигательная иннервация

Каждое **экстрафузальное МВ** имеет прямую двигательную иннервацию — нервно-мышечные синапсы, образованные терминальными ветвлениями аксонов α-мотонейронов и специализированными участками плазмолеммы мышечного волокна (концевая пластинка, постсинаптическая мембрана). Экстрафузальные МВ входят в состав нейромоторных (двигательных) единиц и обеспечивают сократительную функцию мышц. **Интрафузальные МВ** образуют нервно-мышечные синапсы с эфферентными волокнами γ-мотонейронов.

- **Двигательная единица** включает один мотонейрон и группу иннервируемых им экстрафузальных МВ. Количество и размеры двигательных единиц в различных мышцах значительно варьируют. Поскольку при сокращении фазные МВ подчиняются закону «всё или ничего», то сила, развиваемая мышцей, зависит от количества активируемых (т.е. участвующих в сокращении МВ) двигательных единиц. Каждая двигатель-

ная единица образована только быстро сокращающимися или только медленно сокращающимися МВ (см. ниже).

- **Полинейронная иннервация**. Формирование двигательных единиц происходит в постнатальном периоде, а у плода мышечные волокна скелетных мышц иннервируются несколькими мотонейронами. Аналогичная ситуация возникает при денервации мышцы (например, при повреждении нерва) и последующей реиннервации МВ. Понятно, что в этих ситуациях страдает эффективность сократительной функции мышцы.
- **Нервно-мышечный синапс**. Физиология нервно-мышечных синапсов рассмотрена в главе 6 (см. рис. 6-2).
- **Потенциал действия мышечного волокна**. Природа и механизм возникновения ПД рассмотрены в главе 5. ПД МВ длится 1–5 мс, скорость его проведения по сарколемме, включая Т-трубочки, составляет 3–5 м/с.

Чувствительная иннервация

Чувствительную иннервацию скелетных мышц осуществляют в основном проприорецепторы — мышечные веретёна, сухожильные органы Гольджи, чувствительные нервные окончания в капсуле суставов.

Мышечное сокращение

Сокращение мышцы происходит при поступлении по аксонам двигательных нейронов к нервно-мышечным синапсам волны возбуждения в виде нервных импульсов (ПД нервных волокон). Это **непрямое сокращение** (опосредованное нервно-мышечной синаптической передачей). Возможно и **прямое сокращение** мышцы. Под ним понимают сокращение групп МВ (мышечные подёргивания, фибрилляции), происходящее при возбуждении любого звена последовательности процессов *после секреции нейромедиатора из терминалей аксона* в нервно-мышечном синапсе. Последовательность этих процессов такова: **(1)** деполяризация постсинаптической мембраны и генерация ПД → **(2)** распространение ПД по плазмолемме МВ → **(3)** передача сигнала в триадах на СР → **(4)** выброс Ca^{2+} из СР → **(5)** связывание Ca^{2+} тропонином С тонких нитей → **(6)** взаимодействие тонких и толстых нитей (формирование мостиков), появление тянущего усилия и скольжение нитей относительно друг друга → **(7)** цикл взаимодействия нитей → **(8)** укоро-

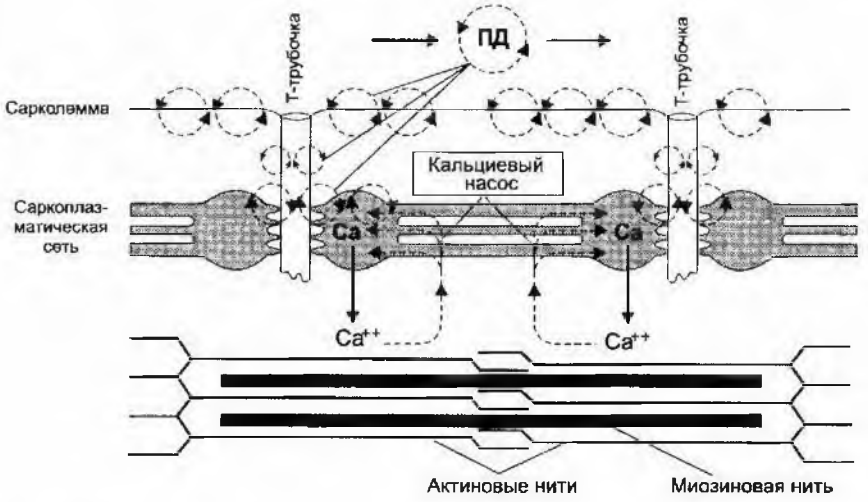


Рис. 7-5. Распространение потенциала действия по сарколемме мышечного волокна и выброс ионов кальция из цистерн саркоплазматического ретикулума.

чение саркомеров и сокращение МВ → (9) расслабление. Позиции 1–4 рассмотрены выше (см. рис. 7-3 и 7-4 и сопровождающий их текст), а этапы 2–4 представлены на рис. 7-5.

5. Связывание Ca^{2+} тонкими нитями. В покое взаимодействие тонких и толстых нитей невозможно, так как миозинсвязывающие участки F-актина заблокированы тропомиозином. При высокой концентрации Ca^{2+} эти ионы связываются с тропонином С и вызывают конформационные изменения тропомиозина, приводящие к разблокированию миозинсвязывающих участков (рис. 7-6).

6. Взаимодействие тонких и толстых нитей. В результате разблокирования миозинсвязывающих участков молекул актина головки миозина присоединяются к активным участкам тонкой нити и миозин действует как активная АТФ-аза. Образовавшиеся в результате гидролиза АТФ молекулы АДФ и неорганического фосфата остаются связанными с миозиновой головкой, изменяя её конформацию. Конформация комплекса миозин-АДФ-$Ф_н$ создаёт тянущее усилие, — тонкие нити начинают скользить между толстыми (рис. 7-7). За счёт шарнирного участка в области шейки миозина происходит *гребное движение*, продвигающее тонкую нить

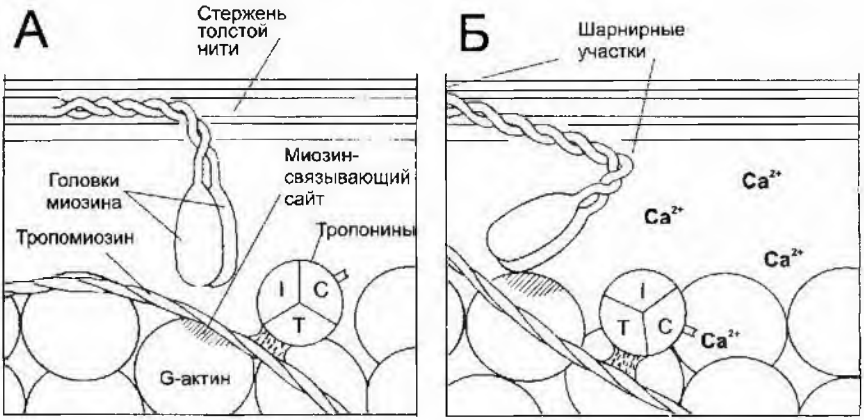


Рис. 7-6. Ca^{2+}-зависимый механизм, регулирующий взаимодействие актина с миозином [11]. В покое миозинсвязывающие участки тонкой нити заняты тропомиозином. При сокращении ионы Ca^{2+} связываются с тропонином С, а тропомиозин открывает миозинсвязывающие участки. Головки миозина присоединяются к тонкой нити и вызывают её смещение относительно толстой нити.

к центру саркомера. В результате происходит скольжение тонких нитей относительно толстых. После рабочего хода сродство миозина к АТФ повышается и головка миозина связывается с молекулой АТФ, вследствие чего миозин отделяется от актина. Последующий гидролиз АТФ восстанавливает конформацию глобулярной молекулы миозина к состоянию покоя, сохраняя энергию связи высокоэнергетического фосфата для нового цикла. Такая **модель скользящих нитей** была предложена Хью Хаксли.

7. **Рабочий цикл**. Каждый цикл взаимодействия тонких и толстых нитей имеет несколько стадий (рис. 7-8).

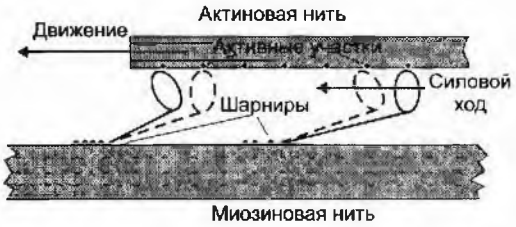


Рис. 7-7. Взаимодействие головки миозина с тонкой нитью и появление тянущего усилия.

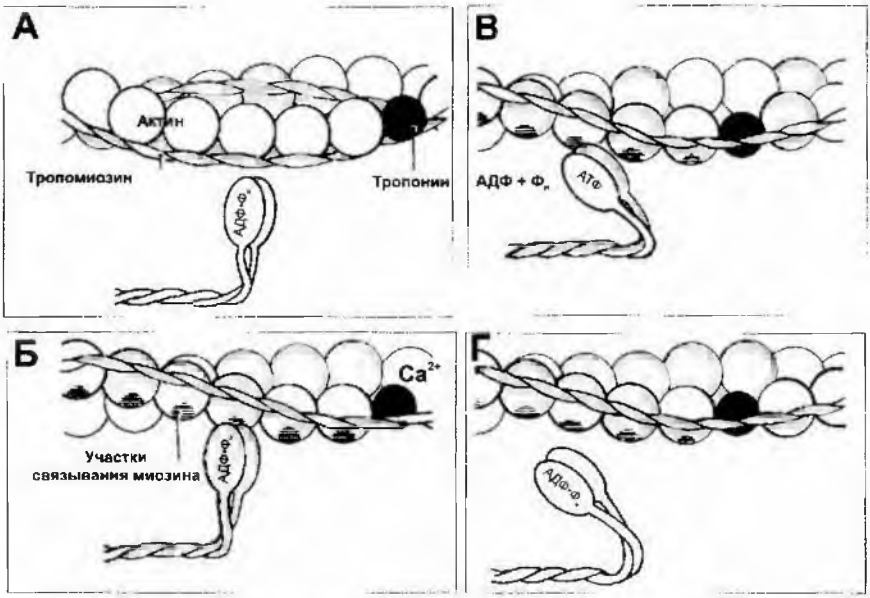


Рис. 7-8. Цикл взаимодействия тонких и толстых нитей [5]. А — исходное положение: головка миозина выстоит над толстой нитью (не показана). Б — благодаря наличию шарнира между тяжёлым и лёгким меромиозинами несущая АДФ и P_i головка миозина прикрепляется к актину, происходит поворот головки миозина с одновременным растягиванием эластического компонента S_2. В — из головки освобождаются АДФ и $Ф_н$, а последующая ретракция эластического компонента S_2 вызывает тянущее усилие. Затем к головке миозина присоединяется новая молекула АТФ, что приводит к отделению головки миозина от молекулы актина (Г). Гидролиз АТФ возвращает молекулу миозина в исходное положение (А).

8. **Укорочение саркомера и сокращение мышечного волокна.** Головка миозина совершает около пяти циклов в секунду. Когда одни головки миозина толстой нити производят тянущее усилие, другие в это время свободны и готовы вступить в очередной цикл. Следующие друг за другом *гребные движения* подтягивают тонкие нити к центру саркомера. Скользящие тонкие нити тянут за собой Z-линии, вызывая сокращение саркомера. Поскольку в процесс сокращения практически одномоментно вовлечены все саркомеры МВ, происходит его укорочение.

Энергетические потребности. Мышечное сокращение требует значительных энергетических затрат. Основной источник энергии — гидролиз макроэрга АТФ. В мышечных волокнах возможны три пути ресинтеза АТФ: креатинфосфатная система, гликолиз и аэробное окисление питательных веществ с образованием углекислого газа и воды. Гликоген запасается в саркоплазме в виде включений. Анаэробный гликолиз сопряжён с синтезом АТФ. Креатинфосфокиназа, связанная в области М-линии, катализирует перенос фосфата от фосфокреатина на АДФ с образованием креатина и АТФ. Миоглобин, как и Hb, обратимо связывает кислород. Запасы кислорода необходимы для синтеза АТФ при длительной непрерывной работе мышцы. На один рабочий цикл затрачивается 1 молекула АТФ. В МВ концентрация АТФ равна 4 ммоль/л. Такого запаса энергии достаточно, чтобы поддерживать сокращение не более 1–2 с.

Механика мышечного сокращения

Скелетная мышца может развивать при сокращении усилие порядка 3–4 кг на 1 см^2. Многие мышцы имеют относительно большое поперечное сечение и могут развивать огромную силу. Общее напряжение, которое могут развить все мышцы человека, составляет приблизительно 25 тонн. Развиваемая мышечная сила существенно зависит от внешних механических условий работы мышцы. Различают изотоническое и изометрическое сокращение.

- **Изометрическое сокращение**: мышца не укорачивается во время сокращения, поскольку мышечного усилия недостаточно для преодоления нагрузки.
- **Изотоническое сокращение**: мышца укорачивается, а напряжение остаётся постоянным под воздействием постоянной нагрузки.
- **Комбинация изотонического и изометрического компонентов** — реальность для большинства сокращений. Изометрический период продолжается до тех пор, пока мышца не разовьёт силу, достаточную для передвижения груза. С этого времени начинается изотоническая фаза сокращения. *Чем больше величина нагрузки на мышцы, тем меньше скорость и степень укорочения и тем продолжительнее изометрическая фаза.*
- **Одиночное мышечное сокращение**. В изометрических условиях одиночный стимул вызывает рост сократительного напряжения, которое затем снова падает (рис. 7-9, А). Одиночное мышечное сокращение имеет следующие фазы:

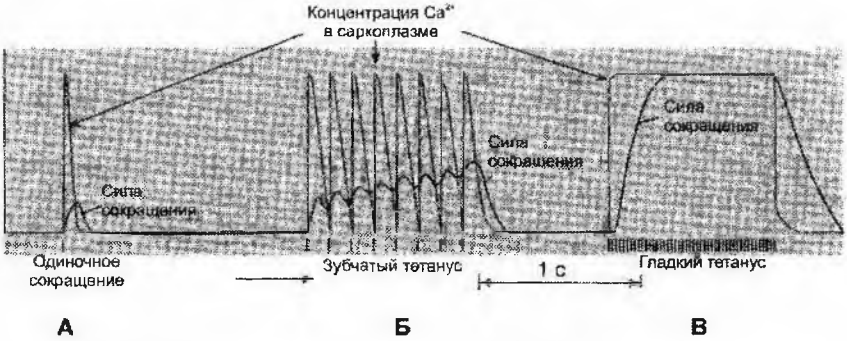


Рис. 7-9. Суммация мышечных сокращений [4]. А — одиночное мышечное сокращение; Б — зубчатый тетанус; В — гладкий тетанус.

- ✧ латентный период — промежуток между моментами подачи стимула и началом сокращения (2 мс);
- ✧ фаза укорочения (0,05 с);
- ✧ фаза расслабления (0,07 с).

- **Суммация мышечных сокращений** — сложение сил отдельных сокращений, в результате которого увеличивается общая интенсивность сокращения. При слишком частой стимуляции мышцы частотная суммация обусловливает появление тетануса — длительного и значительного по амплитуде сокращения мышцы (рис. 7-9 Б, В). Во время тетанического сокращения в мышце многократно возникают ПД, обеспечивающие продолжительный выход ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума и поддерживающие высокий уровень кальция, соединенного с тропонином С. Цикл образования поперечных мостиков беспрерывно повторяется и сокращение поддерживается до тех пор, пока не прекратится возбуждение.
  - ✧ **Зубчатый тетанус** возникает при относительно редкой частоте стимуляции (10–15 Гц) и отражает неполную суммацию мышечных сокращений. Каждое следующее сокращение возникает в фазе расслабления предыдущего сокращения.
  - ✧ **Гладкий тетанус** возникает при очень частой стимуляции (20 и более Гц) и отражает полную суммацию мышечных сокращений: каждое последующее сокращение возникает в фазе сокращения или на пике предыдущего сокращения.

Типы мышечных волокон

Скелетные мышцы и образующие их МВ различаются по множеству параметров: по скорости сокращения, утомляемости, диаметру, цвету и т.д. Например, цвет мышцы может быть обусловлен рядом причин: количеством митохондрий, содержанием миоглобина, плотностью кровеносных капилляров. Традиционно выделяют *красные* и *белые*, а также *медленные* и *быстрые* мышцы и МВ. Каждая мышца — гетерогенная популяция разных типов МВ. Тип мышцы определяют исходя из преобладания в ней конкретного типа МВ. Применяют следующие **классификационные критерии** типов МВ: *характер сокращения* (фазные и тонические), *скорость сокращения* (быстрые и медленные) и *тип окислительного обмена* (окислительные — красные и гликолитические — белые). На практике результаты типирования МВ комбинируются. *Различают три типа МВ* — быстро сокращающиеся красные, быстросокращающиеся белые и медленно сокращающиеся промежуточные. Быстрые МВ приспособлены для выполнения быстрых и мощных сокращений (например, прыжки и бег на короткие дистанции). Медленные МВ адаптированы к продолжительной мышечной деятельности: например, к удержанию тела в выпрямленном положении против сил гравитации или к бегу на марафонскую дистанцию. В зависимости от преобладания в мышцах конкретного типа МВ скелетные мышцы относятся к «красным» и «белым» либо к «быстрым» и «медленным». Таким образом, *каждая мышца уникальна по спектру входящих в её состав типов МВ.* Этот спектр генетически детерминирован (отсюда практика типирования МВ при отборе спортсменов-бегунов — спринтеров и стайеров).

Контроль фенотипа мышечных волокон. Множество факторов (интактная иннервация, уровень физической активности, гормоны) поддерживает унаследованный спектр МВ, уникальный для каждой мышцы. После повреждения нерва скелетная мышца подвергается гипотрофии (уменьшение объёма МВ, разрастание соединительной ткани, увеличение чувствительности к ацетилхолину). Регенерация нерва восстанавливает нормальное состояние мышц. Известно также, что все МВ одной и той же двигательной (нейромоторной) единицы относятся к одному типу. Эти и многие другие наблюдения и эксперименты заставили заключить, что мотонейроны оказывают на иннервируемые ими МВ **нейротрофи-**

ческий эффект. Факторы реализации нейротрофического эффекта не установлены.

ГЛАДКАЯ МЫШЦА

Типы гладких мышц

Различают два типа гладких мышц: мультиунитарные (множественные) и висцеральные или унитарные (единичные).

- **Унитарные гладкие мышцы** состоят из больших масс ГМК (от сотен до тысяч), сокращающихся вместе, как единое целое. ГМК объединены в пласты или в пучки, их клеточные мембраны соединены во многих точках друг с другом щелевыми контактами, через которые свободно проходят ионы, различные вещества и, естественно, ПД. Такого типа взаимодействие характерно для функционального синцития. Мышцы такого рода обнаружены во всех внутренних органах, включая кишечник, желудок, пищевод, желчные протоки, мочеточники, матку, мочевой пузырь, кровеносные и лимфатические сосуды, поэтому их часто называют *висцеральными гладкими мышцами*. В большинстве случаев иннервирующие мышцу нервные волокна (см. рис. 7-11) не имеют прямого контакта с ГМК и образуют так называемые *диффузные соединения*, которые выделяют медиатор в матрикс, окружающий ГМК. Более того, имеются целые пласты ГМК, иннервируемые только снаружи.
- **Мультиунитарные гладкие мышцы** состоят из ГМК, сокращающихся независимо друг от друга. В мультиунитарной гладкой мышце каждая ГМК рассматривается как независимая единица, и ответ целой мышцы является результатом реакции многих отдельных клеток. Примером мультиунитарных гладких мышц являются ресничная мышца глаза, мускулатура семявыносящего протока, гладкие мышцы волосяных мешочков. В мультиунитарных гладких мышцах варикозные расширения аксонных терминалей располагаются непосредственно на мембране ГМК, образуя *контактные соединения*.

Гладкомышечные клетки

Гладкомышечные клетки (ГМК) в составе гладких мышц формируют мышечную стенку полых и трубчатых органов, контролируя их моторику и величину просвета. Регуляцию сократительной активности ГМК осуществляют двигательная вегетативная иннер-

вация и множество гуморальных факторов. В ГМК *отсутствует поперечная исчерченность*, так как миофиламенты: тонкие (актиновые) и толстые (миозиновые) нити — не образуют характерных для поперечнополосатой мышечной ткани миофибрилл. Заострёнными концами ГМК вклиниваются между соседними клетками и образуют **мышечные пучки**, в свою очередь формирующие **слои гладкой мускулатуры**. Встречаются и единичные ГМК (например, в субэндотелиальном слое сосудов).

- **Морфология ГМК** (рис. 7-10). Форма ГМК — вытянутая веретеновидная, часто отростчатая. Длина ГМК от 20 мкм до 1 мм (например, ГМК матки при беременности). Овальное ядро расположено центрально. В саркоплазме у полюсов ядра расположены многочисленные митохондрии, свободные рибосомы, саркоплазматический ретикулум (СР). Миофиламенты ориентированы вдоль продольной оси клетки. Каждая ГМК окружена базальной мембраной.
- **Сократительный аппарат**. Стабильные актиновые нити ориентированы преимущественно по продольной оси ГМК и прикрепляются к плотным тельцам. Сборку толстых (миозиновых) нитей и взаимодействие актиновых и миозиновых нитей активируют ионы Ca^{2+}, поступающие из кальциевых депо — СР. Непременные компоненты сократительного аппарата — **кальмодулин** (Ca^{2+}-связывающий белок), **киназа** и **фосфатаза лёгкой цепи миозина** гладкомышечного типа.
- **Депо Ca^{2+}** — совокупность длинных узких трубочек (**СР** и множества находящихся под сарколеммой мелких пузырьков — **кавеол**). Ca^{2+}-АТФаза постоянно *откачивает* Ca^{2+} из цитоплазмы ГМК в СР. Через Ca^{2+}-каналы кальциевых депо ионы Ca^{2+} поступают в цитоплазму ГМК. Активация Ca^{2+}-каналов происходит при изменении МП и при помощи рецепторов рианодина и ИТФ (см. рис. 7-4).
- **Плотные тельца**. В саркоплазме и на внутренней стороне плазмолеммы находятся плотные тельца — аналог Z-линий поперечнополосатой мышечной ткани. Плотные тельца содержат α-актинин и служат для прикрепления тонких (актиновых) нитей.
- **Щелевые контакты** в мышечных пучках связывают соседние ГМК. Эти нексусы необходимы для проведения возбуждения (ионный ток), запускающего сокращение ГМК.

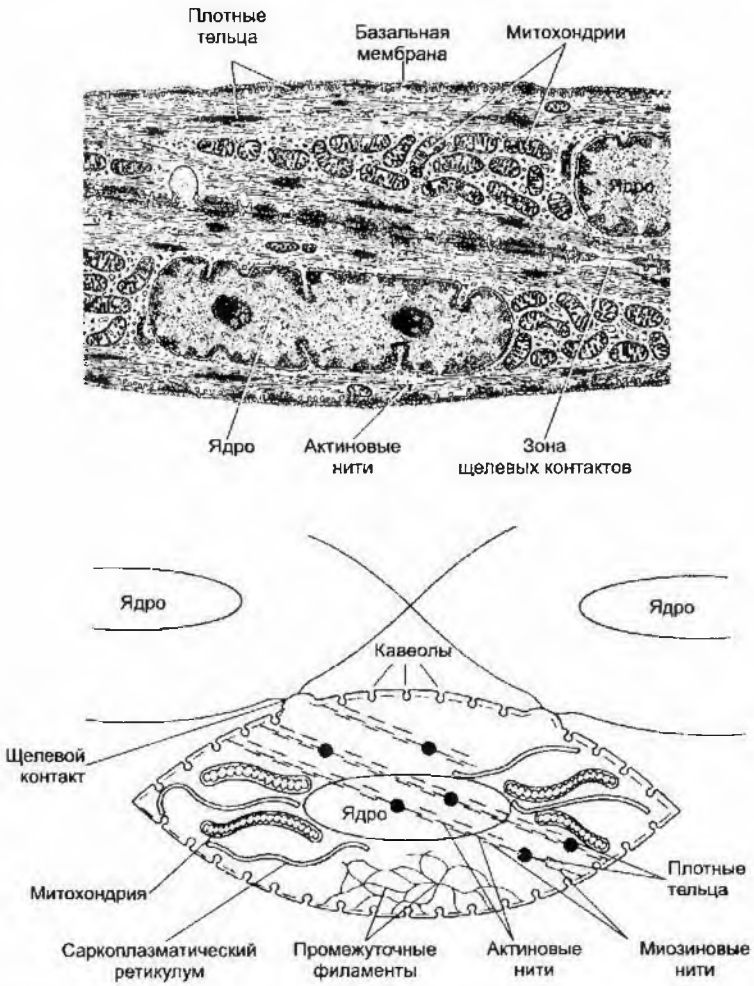


Рис. 7-10. Гладкомышечные клетки [11]. Слева — морфология ГМК. Центральное положение в ГМК занимает крупное ядро. У полюсов ядра находятся митохондрии и СР. Актиновые миофиламенты, ориентированные вдоль продольной оси клетки, прикреплены к плотным тельцам. Миоциты формируют между собой щелевые контакты. Справа — сократительный аппарат гладкомышечной клетки. Плотные тельца содержат α-актинин, это аналоги Z-линий поперечнополосатой мышцы; в саркоплазме плотные тельца связаны сетью промежуточных филаментов. Актиновые нити прикреплены к плотным тельцам, миозиновые нити формируются только при сокращении.

- **Иннервация** (рис. 7-11). ГМК иннервируют симпатические (адренергические) и отчасти парасимпатические (холинергические) нервные волокна. Нейромедиаторы диффундируют из варикозных терминальных расширений нервных волокон в межклеточное пространство. Последующее взаимодействие нейромедиаторов с их рецепторами в плазмолемме вызывает **сокращение либо расслабление** ГМК. В составе многих гладких мышц, *как правило, иннервированы* (точнее, находятся рядом с варикозными терминалями аксонов) *далеко не все ГМК*. Возбуждение ГМК, не имеющих иннервации, происходит двояко: в меньшей степени — при медленной диффузии нейромедиаторов, в большей степени — посредством щелевых контактов между ГМК.

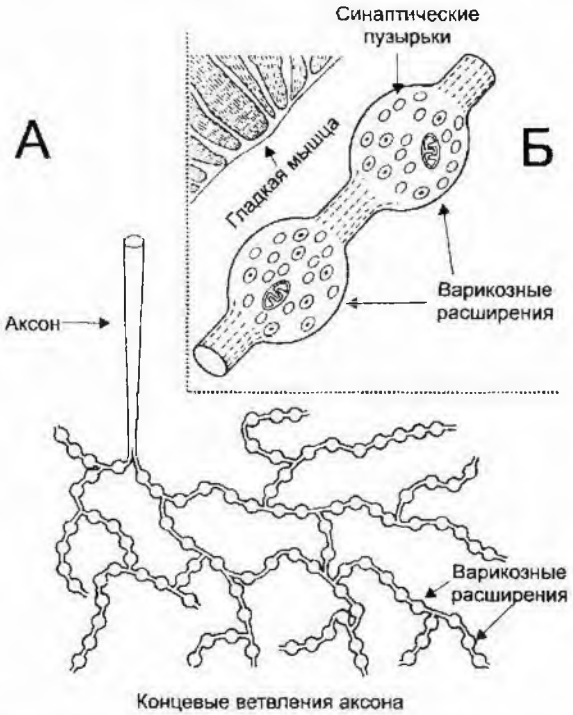


Рис. 7-11. Вегетативная иннервация ГМК. А — терминальные разветвления аксона вегетативного нейрона, содержащие многочисленные расширения — варикозности; Б — варикозные расширения, содержащие синаптические пузырьки.

- **Гуморальная регуляция.** В мембрану разных ГМК встроены рецепторы ацетилхолина, гистамина, атриопептина, ангиотензина, адренорецепторы и множество других. Агонисты, связываясь со своими рецепторами в мембране ГМК, вызывают сокращение или расслабление ГМК.
  - ✧ **Сокращение ГМК.** Агонист (адреналин, норадреналин, ангиотензин, вазопрессин) через свой рецептор активирует **G-белок** (G_q), который в свою очередь активирует фосфолипазу С. **Фосфолипаза С** катализирует образование инозитолтрифосфата (ИТФ). **Инозитолтрифосфат** стимулирует высвобождение Ca^{2+} из кальциевых депо. Повышение концентрации Ca^{2+} в саркоплазме вызывает сокращение ГМК.
  - ✧ **Расслабление ГМК.** Агонист (атриопептин, брадикинин, гистамин, VIP) связывается с рецептором и активирует **G-белок** (G_s), который в свою очередь активирует аденилатциклазу. **Аденилатциклаза** катализирует образование **цАМФ. цАМФ** усиливает работу кальциевого насоса, закачивающего Ca^{2+} в депо кальция. В саркоплазме снижается концентрация Ca^{2+}, и ГМК расслабляется.
  - ✧ **Характер ответа определяют рецепторы.** ГМК разных органов различно реагируют (сокращением либо расслаблением) на одни и те же лиганды. Это объясняется тем, что существуют *разные подтипы конкретных рецепторов* с характерным распределением в разных органах.

Механизм сокращения

В ГМК, как и в других мышечных элементах, *работает* **актомиозиновый хемомеханический преобразователь**, но АТФазная активность миозина в ГМК приблизительно на порядок величины ниже активности АТФазы миозина поперечнополосатой мышцы. Отсюда, а также из факта лабильности миозиновых нитей (их постоянная сборка и разборка при сокращении и расслаблении *соответственно*) вытекает важное обстоятельство: в ГМК *медленно развивается и длительно поддерживается сокращение*. При поступлении сигнала к ГМК (через рецепторы плазмолеммы и щелевые контакты, а также при растяжении ГМК) *сокращение ГМК запускают ионы кальция*, поступающие из кальциевых депо. Рецептор Ca^{2+} — кальмодулин. Таким образом, **увеличение содержания Ca^{2+} в миоплазме — основной фактор сокращения ГМК.**

- **Регуляция Ca^{2+} в миоплазме ГМК** — процесс, начинающийся с изменения мембранного потенциала (МП) и/или связывания рецепторов плазмолеммы с их лигандами (регистрация сигнала) и заканчивающийся изменением режима работы Ca^{2+}-каналов в депо кальция (открытое *или* закрытое состояние Ca^{2+}-каналов).
  - ✧ **Изменения мембранного потенциала** ГМК происходят при передаче возбуждения от клетки к клетке через **щелевые контакты**, а также при взаимодействии агонистов (**нейромедиаторы, гормоны**) с их рецепторами. Изменения МП открывают потенциалзависимые Ca^{2+}-каналы плазмолеммы, и в цитоплазме ГМК повышается концентрация Ca^{2+}. Этот Ca^{2+} активирует **рецепторы рианодина** кальциевых депо (см. рис. 7-4).
  - ✧ **Рецепторы плазмолеммы** ГМК многочисленны. При взаимодействии агонистов с их рецепторами (например, норадреналина, гистамина) на внутренней поверхности плазмолеммы активируется фосфолипаза С и образуется *второй посредник* — **инозитолтрифосфат**. ИТФ активирует рецепторы ИТФ кальциевых депо (см. рис. 7-5).
  - ✧ **Активация рецепторов рианодина и ИТФ** в кальциевых депо открывает их Ca^{2+}-каналы, и поступающий в миоплазму Ca^{2+} связывается с кальмодулином.
- **Сокращение и расслабление ГМК**
  - ✧ **Сокращение**. При связывании Ca^{2+} с кальмодулином (аналог тропонина С поперечнополосатой мышечной ткани) происходит **фосфорилирование лёгкой цепи миозина** при помощи киназы лёгких цепей — сигнал для сборки миозиновых нитей и их последующего взаимодействия с тонкими нитями. Фосфорилированный (активный) миозин прикрепляется к актину, головки миозина изменяют свою конформацию, и совершается одно *гребное движение*, т.е. втягивание актиновых миофиламентов между миозиновыми. В результате гидролиза АТФ разрушаются актин-миозиновые связи, головки миозина восстанавливают свою конформацию и готовы к образованию новых поперечных мостиков. Продолжающаяся стимуляция ГМК поддерживает формирование новых миозиновых миофиламентов и вызывает дальнейшее сокращение клетки. Таким образом, сила и продолжитель-

ность сокращения ГМК определяются концентрацией свободного Ca^{2+}, окружающего миофиламенты.

✧ **Расслабление**. При уменьшении содержания Ca^{2+} в миоплазме (постоянное откачивание Ca^{2+} в депо кальция) происходит **дефосфорилирование лёгкой цепи миозина** при помощи фосфатазы лёгких цепей миозина. Дефосфорилированный миозин теряет сродство к актину, что предотвращает образование поперечных мостиков. Расслабление ГМК заканчивается разборкой миозиновых нитей.

- **Время сокращения и расслабления**. Прикрепление миозиновых мостиков к актину, их освобождение от актина и новое прикрепление для очередного цикла в ГМК намного (в 10—300 раз) медленнее, чем в скелетной. Фазы укорочения и расслабления ГМК длятся в среднем от 1 до 3 с, что в десятки раз продолжительнее сокращения скелетной мышцы.
- **Сила сокращения** гладкой мышцы, несмотря на небольшое количество миозиновых нитей и замедленный цикл поперечных мостиков, подчас превышает силу, развиваемую скелетной мышцей. В расчёте на поперечное сечение сила гладкой мышцы составляет от 4 до 6 кг на 1 $см^2$, в то время как для скелетной мышцы этот показатель равен 3—4 кг. Такая сила объясняется более продолжительным временем прикрепления миозиновых мостиков к актиновым нитям.
- **Энергия**, необходимая для того, чтобы поддерживать сокращение гладкой мышцы, составляет от 1/10 до 1/300 по сравнению со скелетной мышцей. Подобного рода экономное использование энергии важно, поскольку многие внутренние органы: мочевой пузырь, желчный пузырь и др. — поддерживают тоническое сокращение практически постоянно.
- **Мембранный потенциал**. В состоянии покоя МП ГМК колеблется от −50 до −60 мВ.
- **Потенциал действия**. В ГМК внутренних органов (моноунитарные гладкие мышцы) можно зарегистрировать два вида ПД — спайковый ПД и ПД с плато (рис. 7-12).

✧ **Спайковые ПД**, показанные на рис. 7-12, Б, наблюдаются в ГМК многих внутренних органов. Продолжительность потенциала колеблется от 10 до 50 мс, амплитуда (в зависимости от исходного МП) составляет от 30 до 60 мВ. ПД могут вызываться различными путями (например, электростиму-

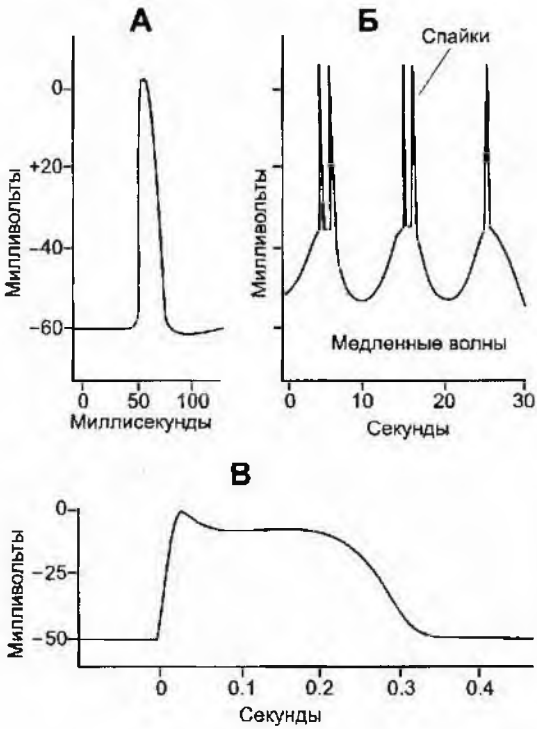


Рис. 7-12. Потенциалы действия в гладкой мышце. А — ПД в гладкой мышце, вызванный внешним стимулом; Б — повторные спайковые ПД, вызванные медленными ритмическими электрическими волнами, которые наблюдаются в спонтанно сокращающейся гладкой мышце стенки кишечника; В — ПД с плато (ГМК миометрия).

ляцией, действием гормонов, нервной стимуляцией, растяжением мышцы или возникать в результате спонтанной генерации самой ГМК).

- ✧ **ПД с плато** (рис. 7-12, В) отличаются от обычных ПД тем, что после достижения пика потенциал выходит на плато, которое длится до 1 с и более, и только затем наступает фаза реполяризации. Физиологическое значение плато заключается в необходимости некоторых видов гладких мышц развивать продолжительное сокращение (например, в матке, мочеточниках, лимфатических и кровеносных сосудах).
- ✧ **Ионный механизм ПД.** Ключевую роль в возникновении и развитии ПД играют не Na^+-каналы, а потенциалзависимые Ca^{2+}-каналы.

- **Спонтанная электрическая активность.** Некоторые гладкие мышцы способны самовозбуждаться в отсутствие внешних стимулов, что связано с медленными постоянными колеба-

ниями МП (медленные ритмические волны). Если медленные волны достигают пороговой величины (свыше −35мВ), то они вызывают ПД, которые, распространяясь по мембранам ГМК, вызывают сокращения. Рис. 7-12, Б демонстрирует эффект возникновения на вершине медленных волн ПД, которые вызывают серии ритмических сокращений в мускулатуре стенки кишечника. Это дало основание назвать медленные ритмические волны *пейсмейкерными волнами.*

- **Влияние растяжения на спонтанную активность.** Растяжение гладкой мышцы, произведённое с определённой скоростью и достаточно интенсивно, вызывает появление спонтанных ПД. Было обнаружено, что в мембране ГМК существуют специальные Ca^{2+}-каналы, активируемые растяжением. Возможно, это является результатом суммации двух процессов — медленных ритмических волн и деполяризации мембраны, вызванной собственно растяжением. Как правило, кишка в ответ на интенсивное растяжение автоматически ритмически сокращается. В заключение приведём последовательность этапов сокращения и расслабления гладкой мышцы: сигнал → повышение концентрации ионов Ca^{2+} в саркоплазме → связывание Ca^{2+} с кальмодулином → фосфорилирование лёгких цепей миозина и сборка миозиновой нити → соединение миозина с актином, сокращение → дефосфорилирование миозина фосфатазами → удаление Ca^{2+} из саркоплазмы → расслабление или удерживаемое запирательным механизмом сокращение.

Обобщение главы

Сократительный аппарат скелетной мышцы состоит из толстых (содержащих миозин) и тонких (содержащих актин) миофиламентов, скомпонованных во множество упорядоченных структур — саркомеров.

Сокращение — результат ферментативной реакции между миофиламентами. Биохимические реакции в цикле поперечных мостиков используют АТФ как метаболическое топливо.

Нервно-мышечное соединение — специализированный химический синапс, который связывает импульсы моторного нерва с активацией мышцы.

Возбуждение мембраны скелетного мышечного волокна вызывает его сокращение благодаря действию кальция на тропонин-регуляторный комплекс, расположенный на тонких филаментах.

Ионы кальция, хранившиеся в саркоплазматическом ретикулуме, поступают к актиновым и миозиновым филаментам в результате деполяризации мембран Т-трубочек. Присоединение ионов кальция к тропонину является пусковым моментом взаимодействия между филаментами актина и миозина. Расслабление наступает тогда, когда кальций закачивается обратно в саркоплазматический ретикулум.

Сила сокращения регулируется количеством стимулируемых нейромоторных единиц и частотой стимуляции. Короткие одиночные сокращения соответствуют вздрагиванию (рывку), суммированные сокращения являются тетаническими.

Изометрическое сокращение происходит при постоянной длине мышцы; изотоническое сокращение совершается в условиях постоянной силы.

Метаболическая и структурная адаптация служит в скелетной мышце разным задачам. Красные мышечные волокна работают в аэробном режиме; белые мышцы используют анаэробный режим.

Гладкая мышца предназначена для медленных и продолжительных сокращений. Она является важной составной частью внутренних органов. В гладкомышечных клетках отсутствует регулярная ультрастуктура, присущая миоцитам скелетной мышцы, но они обладают актин-миозиновой сократительной системой.

Регуляция сокращения гладкой мышцы контролируется ионами кальция, которые обеспечивают фосфорилирование лёгкой цепи молекулы миозина при помощи фермента киназы лёгких цепей миозина. Это способствует взаимодействию миозина с актином в цикле поперечных мостиков.

Гладкомышечные клетки электрически взаимосвязаны, и возбуждение распространяется от клетки к клетке через всю мышечную ткань. Нервы могут инициировать сокращение или изменять его продолжительность и интенсивность.

Расслабление гладкой мышцы происходит за счет снижения концентрации кальция в цитоплазме и дефосфориляции миозина при помощи фермента фосфатазы.

Резервуарная функция гладкой мышцы осуществляется благодаря её вязкоэластическим свойствам, которые позволяют ей удерживать большие объёмы без развития высокого внутреннего давления.

Глава 8

РЕГИСТРАЦИЯ И ПЕРЕРАБОТКА СИГНАЛОВ

Внешние раздражители, а также сигналы о состоянии внутренней среды и двигательных систем организма регистрируются воспринимающими структурами — сенсорными рецепторами. Эти регистрирующие элементы (рецепторные клетки органов чувств и воспринимающие структуры чувствительных нервных окончаний) преобразуют воздействующие на них различные формы энергии в ПД нервного волокна. Рецепторные клетки органов чувств (фоторецепторы сетчатки, биполярные нейроны обонятельной выстилки, волосковые клетки кортиева органа и органа равновесия, рецепторные клетки вкусовых луковиц) рассмотрены в главах 10–12, чувствительные нервные окончания представлены на рис. 8-1.

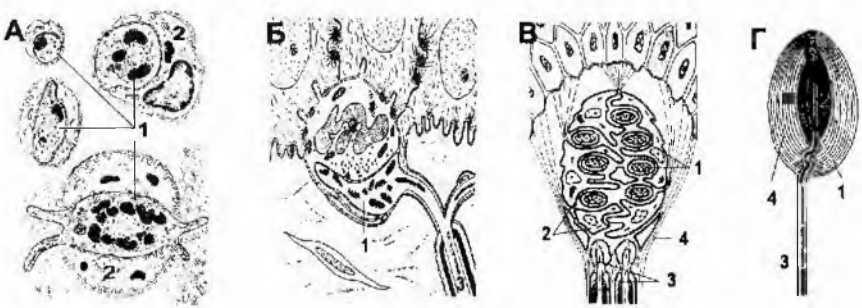


Рис. 8-1. Чувствительные нервные окончания [11]. А — свободные нервные окончания в соединительной ткани; Б — комплекс клетки Меркеля с нервной терминалью; В — тельце Майсснера; Г — инкапсулированное тельце Пачини. 1 — нервная терминаль, 2 — вспомогательные клетки, 3 — миелиновые нервные волокна, 4 — капсула. Масштаб между изображениями А–Г не выдержан.

Основные понятия сенсорной физиологии

Сенсорный рецептор может быть терминалью аксона — периферического отростка чувствительного нейрона, или контактирующей с терминалью ненервной клеткой (рис. 8-1, Б, В), а также рецепторным нейроном (палочки и колбочки сетчатки, обонятельные нейроны). В любом случае в мембране нервной терминали или рецепторном нейроне в ответ на раздражение (сигнал) развивается возбуждение — ответная электрогенная реакция в виде изменения МП (чаще деполяризации — рецепторный потенциал) с последующей генерацией ПД. К видам энергий, преобразуемых сенсорными рецепторами в ПД, относятся механическая (прикосновение, давление), температурная (степени тепла), электромагнитная (свет) и химическая (запах, вкус, содержание O_2 или CO_2 в крови).

Адекватный стимул. Рецепторные элементы имеют низкий порог возбуждения к воздействию конкретной формы энергии (адекватный стимул). Так, адекватным стимулом для палочек и колбочек сетчатки глаза являются фотоны (ощущение света у человека возникает, когда минимальная интенсивность освещения составляет 10^{-17}—10^{-18} Вт). Надавливание на глазные яблоки (неадекватный стимул) также может возбудить фоторецепторы и вызвать ощущение световой вспышки, но порог восприятия будет на 13—14 порядков выше адекватного.

Сенсорная единица — чувствительный нейрон и все его периферические разветвления, а также любые ассоциированные с терминалями ненервные клетки, выполняющие функцию преобразователя.

Рецептивное поле — пространственный участок, внутри которого стимулы достаточной величины и адекватные виду раздражаемого рецептора вызовут разряд нервных импульсов в сенсорной единице. Например, рецептивным полем является участок кожи, в которой механические стимулы возбуждают кожные механорецептивные афферентные волокна. Периферические разветвления соседних сенсорных единиц обычно перекрывают друг друга, т.е. рецептивные поля накладываются друг на друга (*принцип частичного смещённого перекрытия*).

Адаптация. Адаптация рецепторов — процесс уменьшения активности рецепторов по мере действия раздражителя. Сенсорные волокна различаются характером импульсации на продолжительную

стимуляцию. Одни рецепторы отвечают только коротким ответом на включение и выключение стимулов, другие — на постоянную стимуляцию отвечают высокой частотой ПД и поддерживают её всё время стимуляции (подробнее см. на рис. 8-4).

Модальность ощущения. Конкретный сенсорный стимул (например, прикосновение, свет, боль, звук) называют модальностью ощущения. В то же время нервные волокна передают только ПД. Возникает вопрос, как принципиально одинаковые по структуре и выполняемой функции нервные волокна передают в ЦНС различные модальности ощущений. Ответ состоит в том, что каждый нервный путь оканчивается в специальных областях ЦНС и воспринимаемый вид ощущения детектируется тем участком нервной системы, куда приходят импульсы. Так, если стимулированы нервные волокна, проводящие боль, то человек ощущает боль. Он не различает природы болевых стимулов, которые могут быть электрическими, тепловыми, механическими разрушениями нервного волокна или повреждениями клеток около болевых рецепторов. Точно так же, если рецепторы прикосновения стимулируются электрически или другим путём, человек ощущает прикосновение, потому что нервные волокна оканчиваются в специфической области мозга, интерпретирующей пачки приходящих ПД именно как прикосновение. Подобным же образом волокна от сетчатки оканчиваются в зрительной коре мозга, волокна от внутреннего уха — в слуховой области мозга, температурные волокна — в области мозга, определяющей температуру. Такая специфичность нервных волокон, однообразно (в виде ПД) проводящих только одну модальность ощущения, получила название *принцип меченой линии*.

Классификация рецепторов

Существует несколько классификаций сенсорных рецепторов.

- По модальности: свет, звук, запах, вкусовые раздражители, ускорение, механическое касание, давление, боль, тепло, холод, напряжение кислорода (pO_2), pH, осмотическое давление.
- В зависимости от вида адекватных раздражителей рецепторы классифицируют как *механо-*, *термо-*, *хеморецепторы*, *болевые* и *электромагнитные*. Согласно другой классификации, рецепторы подразделяют на *дистантные* (воспринимающие сигналы на расстоянии), *экстерорецепторы* (воспринимающие сигналы внешней среды); *интерорецепторы*, реагирующие на

сигналы внутренней среды; *проприорецепторы*, получающие информацию о положении тела в пространстве.

- В зависимости от наличия рецептирующих (нервных и ненервных) клеток различают первично чувствующие (тактильные, обонятельные, интеро- и проприоцептивные) и вторичночувствующие (слуховые, зрительные, вестибулярные) воспринимающие структуры. Во втором случае рецептирующая клетка формирует синапс с чувствительным нейроном или со следующим нейроном анализатора (зрение, обоняние).

Трансформация сенсорных раздражений в нервные импульсы

Рецепторный потенциал и генерация потенциалов действия

Вне зависимости от вида раздражающего стимула, который возбуждает сенсорный рецептор, первая его реакция — изменение МП. Это изменение МП называется *рецепторным* (генераторным) *потенциалом* (РП, рис. 8-2).

- **Изменения мембранной проницаемости**. Различные сенсорные рецепторы могут возбуждаться под влиянием адекватных раздражителей разными путями: открытием ионных каналов (механо- и хеморецепторы), изменением проницаемости мембраны (температурные рецепторы) либо прямым или непрямым изменением характеристик мембраны (воздействие электромагнитных излучений). Во всех случаях главной причиной развития РП являются изменения проницаемости в мембране рецептора.



Рис. 8-2. Рецепторный потенциал и потенциал действия в сенсорном рецепторе. Рецепторный потенциал — локальное изменение МП (чаще деполяризация). По достижении критического уровня генерируется ПД.

- **Последовательность процесса** от нанесения адекватного стимула до возникновения ПД такова: стимул → физико-химические изменения в мембране терминали или преобразования в рецепторной клетке и выделение нейромедиатора → локальные изменения проницаемости → локальная деполяризация (РП) → возникновение и проведение ПД. Эти процессы рассмотрены на рис. 8-3.
- При достижении РП порогового уровня появляется ПД. По мере того как РП превышает свой пороговый уровень, увеличивается и частота ПД. В тельце Пачини (см. рис. 8-1, Г) сенсорным элементом является терминаль периферического отростка первичного чувствительного нейрона. Терминаль окружена десятками и сотнями концентрически расположенных клеток, давление на которые (механический стимул) вызывает в терминали изменения ионной проводимости (Na^+ входит в терминаль), деполяризация мембраны обусловливает появление РП, электротонически распространяющегося до первого перехвата Ранвье, где и генерируется ПД.
- **Свойства РП**:
  - ✧ регистрируется в самой нервной терминали, а не в клетках сенсорного органа;

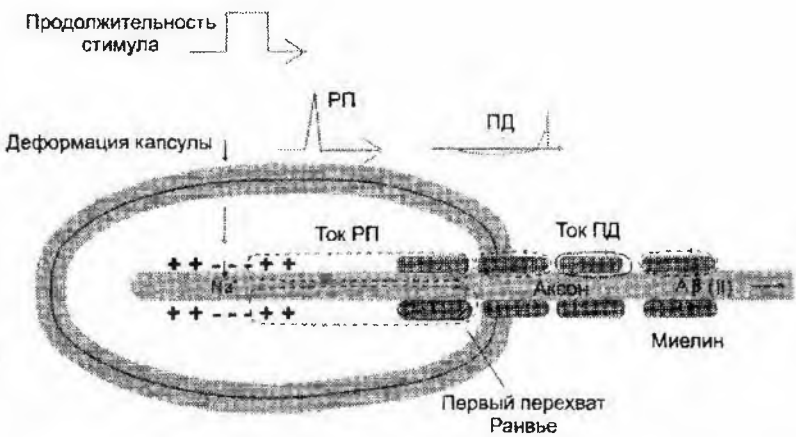


Рис. 8-3. Электрогенез в структурах первично чувствующего механорецептора — тельца Пачини [7]. Пояснения в тексте.

- ✧ изменяется по амплитуде в зависимости от величины раздражающего стимула;
- ✧ РП — местная реакция, распространяется по мембране электротонически;
- ✧ величина РП может увеличиваться благодаря временно́й или пространственной суммации.

Адаптация рецепторов

Все сенсорные рецепторы обладают свойством частично или полностью адаптироваться к длительно действующим раздражителям. Адаптация рецепторов заключается в снижении рецепторного потенциала и соответственно в уменьшении или прекращении частоты генерируемых ими ПД в ответ на раздражение постоянной силы. Скорость адаптации у различных рецепторов, даже относящихся к одной группе модальности, различна. В зависимости от выраженности процесса адаптации различают *быстро и медленно адаптирующиеся сенсорные рецепторы* (рис. 8-4). Так, тельца Пачини адаптируются исключительно быстро, в доли секунды. Рецепторы суставных сумок и рецепторы мышечных веретён адаптируются значительно медленнее. Ещё медленнее адаптируются

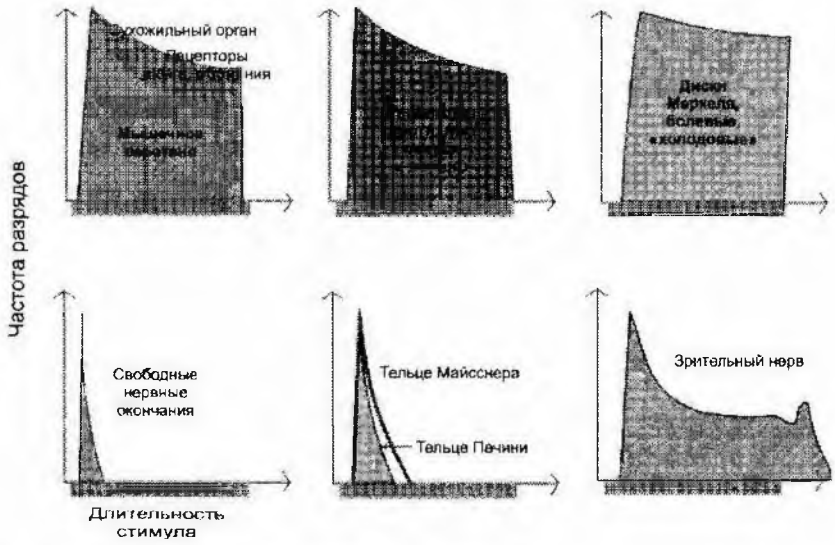


Рис. 8-4. Адаптация сенсорных рецепторов [7].

механорецепторы, расположенные в стенке крупных сосудов (для механорецепторов аорты и каротидного синуса время полной адаптации составляет 2 сут — *неадаптируемые сенсорные рецепторы*). На основании скорости адаптации предложено подразделять воспринимающие приборы на *тонические* и *фазные*.

- **Тонические рецепторы** — медленно адаптируемые рецепторы, постоянно посылающие информацию в мозг о положении тела, его отдельных частей и состоянии внутренней среды. К таким рецепторам относятся мышечные веретёна, сухожильные органы Гольджи, барорецепторы сосудов, болевые рецепторы.
- **Фазные рецепторы** — быстро адаптируемые рецепторы, реагирующие только в момент действия раздражителя.

НЕЙРОННЫЕ СИСТЕМЫ: ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ И КОММУНИКАЦИИ

При помощи синапсов нейроны образуют функциональные системы (*пулы*, *центры*, *ансамбли*) различной сложности. Важная функция таких нейронных систем (сетей) — обеспечение коммуникаций: получение, переработка, накопление, извлечение и передача информации, что достигается последовательными процессами кодирования, передачи, расшифровки и нового кодирования. Другая важная функция — поддержание функциональной устойчивости нейронных сетей.

Потоки импульсов через системы нейронов

Потоки информации в функциональных системах формализованы в виде представлений о возбуждаемом поле, конвергенции и дивергенции импульсации, возбуждающих и тормозных цепочках а также о реверберации (самовозбуждение) в нервных центрах.

Возбуждаемое поле. На рис. 8-5, А схематически показано функциональное объединение нейронов, имеющее вход слева (1 и 2, афферентные нервные волокна), а выход в виде аксонов (а—г) справа. Каждое входящее волокно распадается на сотни и тысячи терминалей, которые синаптически контактируют с дендритами или телом нейронов в объединении. Область, иннервируемая каждым входящим волокном, — *возбуждаемое, или стимуляционное поле*. Из рисунка видно, что значительное количество терминалей

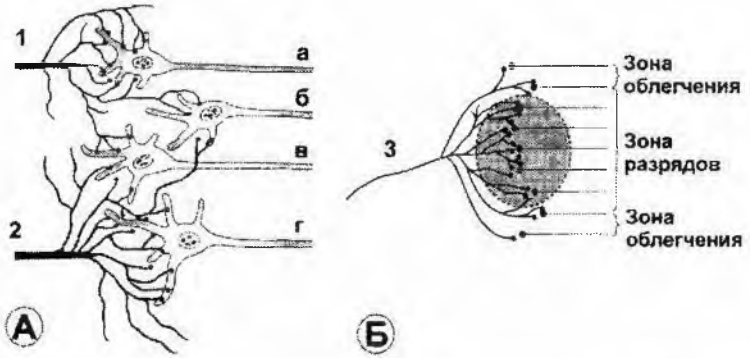


Рис. 8-5. Нейронное объединение (А) и стимуляционное поле (Б). Пояснения в тексте. Цифрами обозначены входящие терминали (вход) в нейронное объединение, строчными буквами — выход.

от каждого волокна находится в «поле» соседних нейронов, а некоторая часть терминалей направляется к отдалённым нейронам (не показаны).

Пороговые возбуждающие и подпороговые облегчающие стимулы

Одиночный импульс возбуждающей терминали не может вызвать ПД в постсинаптическом нейроне, но большое количество одновременно возбуждаемых терминалей на том же нейроне или их быстрое последовательное раздражение вызовет возбуждение. Если подсчитать количество терминалей от двух афферентов («1» и «2»), оканчивающихся на нейронах, то можно видеть, что входящее волокно «1» имеет достаточное количество терминалей, чтобы вызвать разряды в нейроне «а». Другими словами, стимулы от афферента «1» к нейрону «а» можно назвать *возбуждающими, или надпороговыми стимулами*, поскольку они превышают порог, необходимый для возбуждения.

Входящее волокно «1» распространяет терминали также и к нейронам «б» и «в», но терминалей недостаточно для возбуждения постсинаптических нейронов. Тем не менее суммарное влияние этих терминалей (постсинаптические потенциалы) делает нейроны «б» и «в» более возбудимыми к влияниям, поступающим от других входящих волокон. Такие стимулы можно назвать *подпороговыми*, а нейроны — *облегчающими*. Подобным же образом для входящего

волокна 2 стимулы, следующие к нейрону «г», будут надпороговыми, а для нейронов «б» и «в» — подпороговыми, но повышающими их возбудимость.

Рис. 8-5, Б конкретизирует понятие стимуляционного поля. В центральной его части (затемнённый круг) все нейроны стимулируются входящим волокном «3», т.е. эта область является *зоной разряда* входящего волокна (*зона возбуждения*, или *пороговая зона*). Соседние нейроны имеют повышенную возбудимость (*облегчение*), но они не генерируют разряды на выходе (*зона облегчения, или подпороговая зона*).

Аналогично для тормозных входящих волокон область контакта с нейронами будет называться *тормозной зоной*. Степень торможения в центре зоны больше, так как здесь имеется значительное количество терминалей.

Дивергенция

Дивергенция — свойство нервных клеток контактировать со многими другими нейронами (рис. 8-6, I). *Дивергенция нервных импульсов* — возможность входящих в нервную систему сигналов возбудить как можно большее количество нервных клеток. Имеется два вида дивергенции. *Дивергенция усиливающего типа* (рис. 8-6, IA) состоит в том, что входящий сигнал распространяется на увеличивающееся количество нейронов, входящих в состав одной системы. Этот тип дивергенции характерен для кортико-спинальных путей, контролирующих скелетные мышцы. В частности, одна большая пирамидная клетка двигательной коры мозга способна возбудить не менее 10 000 скелетных МВ. *Дивергенция в различные тракты* означает дальнейшую передачу сигнала от получивших импульс нейронов в двух направлениях (рис. 8-6, IБ). Например, информация, передаваемая по задним столбам спинного мозга, поступает в двух направлениях: в мозжечок, в таламус и далее — в кору больших полушарий.

Конвергенция

Конвергенция — поступление сигналов из многих источников для возбуждения одного нейрона (рис. 8-6, II). *Конвергенция из одного источника* (рис. 8-6, IIA) происходит в случаях, когда много терминалей из одного волокна оканчиваются на одном и том же нейроне. Нейроны практически никогда не генерируют импульсы от одиночного сигнала, поступающего из одной терминали, но

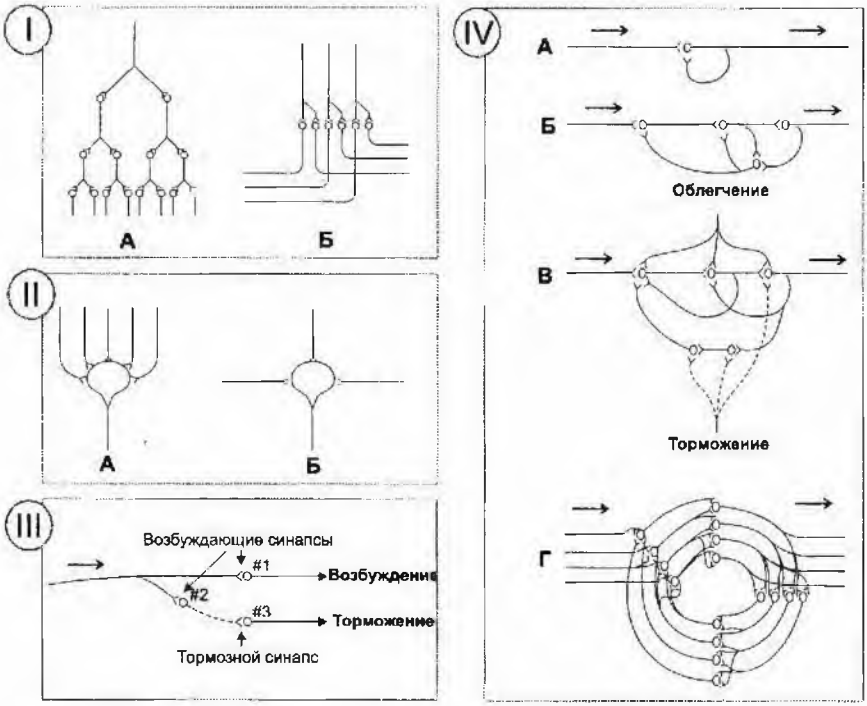


Рис. 8-6. Дивергенция (I), конвергенция (II), тормозная цепочка (III) и реверберирующие круги (IV). IA — дивергенция внутри одного пути вызывает усиление сигнала; IБ — дивергенция во многих путях передаёт сигнал в разные области. Конвергенция многих входов на один нейрон. IIA — множественный вход из одного источника; IIБ — вход из многих источников. Пояснения в тексте. Стрелками обозначены направления сигналов.

при конвергенции (поступление сигналов по многим терминалям) пространственная суммация доводит уровень МП постсинаптического нейрона до пороговой величины генерации ПД.

Конвергенция может происходить при поступлении сигналов (возбуждающих и тормозных) *из многих источников* (рис. 8-6, IIБ). Например, вставочные нейроны спинного мозга получают сигналы от входящих в спинной мозг периферических нервных волокон, от проходящих от одного сегмента спинного мозга в другой проприоспинальных волокон, от кортико-спинальных волокон и некоторых других длинных путей, спускающихся из головного

мозга в спинной. Далее сигналы из вставочных нейронов конвергируют на мотонейроны передних рогов спинного мозга. Такого рода конвергенция приводит к *суммации информации, поступившей из различных источников*, и ответ будет результатом сложения различных видов информации.

Циркуляция возбуждающих и тормозных импульсов. Нередко афферентная импульсация одновременно активирует и возбуждающие, и тормозные нейроны, далее посылающие сигналы к различным эффекторам. Так, в момент, когда возбуждающий сигнал передаётся мотонейронам, чтобы вызвать движение ноги вперёд, тормозящий сигнал проходит через отдельную систему нейронов к мышцам задней поверхности ноги, чтобы они не затормозили движение ноги вперёд. Такой тип циркуляции нервных импульсов характерен для контроля антагонистических пар мышц (*реципрокное торможение*). На рис. 8-6, III проиллюстрирован механизм реципрокного торможения. Входящее волокно активирует возбуждающий нейрон «1» (посылающий возбуждающие импульсы) и одновременно стимулирует вставочный тормозящий нейрон «2», секреция нейромедиатора из которого блокирует выход сигнала из нейрона «3».

Следовые потенциалы

Электротоническое возбуждение на поверхности дендритов или сомы нейрона может длиться десятки и сотни миллисекунд, особенно когда в процесс вовлечены многие пресинаптические терминали. В течение всего этого времени продолжается возбуждение нейронов и возникновение серии импульсов — *синаптический следовой разряд*. Одной из важных форм взаимодействия нейронов является *реверберация* (самовозбуждение), *или осцилляторная круговая импульсация*. Круговое движение импульсов по цепочке нейронов происходит по принципу положительной обратной связи, в итоге возникают *реверберирующие круги возрастающей сложности* (рис. 8-6, IV). В самом простом случае в создание реверберирующего круга вовлекается один нейрон (рис. 8-6, IVA), к соме или дендритам которого возбуждение возвращается по коллатерали. Возможно включение нескольких дополнительных нейронов в реверберирующий круг, что увеличивает время между начальным разрядом и сигналом обратной связи. На рис. 8-6, IVБ, В показана ещё более сложная система — облегчающие и тормозные влияния

на реверберирующий круг. Облегчающий сигнал усиливает интенсивность и частоту реверберации, а тормозной — уменьшает или останавливает реверберацию. Наконец, многие реверберирующие пути состоят из параллельных волокон (8-6, IVГ). Каждый нейрон, от которого начинается круг, имеет множество широко разветвлённых терминалей. В такой системе общий реверберирующий сигнал может быть слабым или сильным (в зависимости от того, какое количество параллельных волокон вовлечено в реверберацию).

Поддержание функциональной устойчивости сетей

Практически каждая часть мозга прямо или опосредованно соединена с другими его частями, и это создаёт сложные проблемы. Если первая часть возбуждает вторую, вторая — третью и так далее до того момента, когда сигнал снова возбудит первую часть, то мозг может прийти в состояние непрерывного возвратного возбуждения всех частей и окажется бессмысленной массой неконтролируемых реверберирующих сигналов. Такая ситуация наблюдается при эпилептических припадках. Для предупреждения такой генерализации ЦНС использует два основных механизма — тормозные круговые системы и утомление синапсов.

Тормозные круговые системы

Чрезмерное распространение сигналов предотвращают два типа тормозных круговых систем.

1. Тормозные круговые пути, в которых по типу отрицательной обратной связи сигнал возвращается к тому же самому нейрону. Этот **тормозной круг** наблюдается во всех сенсорных нервных путях, и он тормозит либо вход в сенсорные нейроны тех же самых путей, либо промежуточные нейроны, когда сенсорные пути становятся чрезмерно возбуждёнными.

2. Некоторые отделы мозга (например, базальные ганглии) *выполняют специальную тормозную функцию* по отношению к большими областями мозга (в частности, оказывают тормозные влияния на системы мозга, контролирующие деятельность мышц).

Синаптическое утомление

Синаптическое утомление — прогрессивное ослабление синаптической передачи в результате интенсивного или продолжительного возбуждения. На рис. 8-7 приведены три последовательные за-

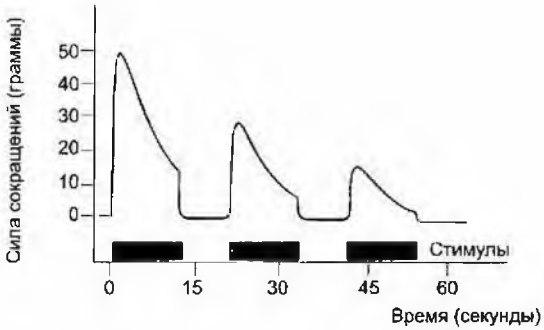


Рис. 8-7. Синаптическое утомление. Пояснения в тексте.

писи сгибательного рефлекса, вызванного болевым раздражением внутренней поверхности конечности. Видно, что сила сокращений прогрессивно уменьшается, свидетельствуя о развитии утомления в рефлекторной дуге сгибательного рефлекса. Более того, чем короче интервал между раздражениями, тем меньше сила рефлекторного ответа. Следовательно, чем больше загружен рефлекторный нейронный путь, тем чувствительность системы становится менее выраженной.

Обобщение главы

- Регистрация и переработка сигналов в сенсорных системах начинается со стимулов из внешней или внутренней среды и заканчивается в центральной нервной системе.
- Структура сенсорных органов приспособлена для оптимальных ответов на специфические стимулы.
- Стимул вызывает рецепторный потенциал, который в свою очередь генерирует потенциалы действия в соответствующем сенсорном нерве.
- Скорость адаптации специальных сенсорных рецепторов соответствует их биологической роли.
- Центральная нервная система трансформирует сенсорную информацию, кодируя величину стимулов в интервалы пачек импульсов.
- Интерпретация кодированной и переданной информации осуществляется в структурах ЦНС, соответствующих специфике сенсорного сигнала.

Глава 9

СОМАТИЧЕСКАЯ И ВИСЦЕРАЛЬНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Сенсорные ощущения подразделяются на три физиологических класса: *механорецептивные*, *температурные* и *болевые*. Механорецептивные ощущения включают *тактильные* (прикосновение, давление, вибрация) и *проприоцептивные* (постуральные) — ощущение позы, статического положения и положения при движении.

По месту возникновения ощущений чувствительность классифицируется как *экстероцептивная* (ощущения, возникающие с поверхности тела), *висцеральная* (ощущения, возникающие во внутренних органах) и *глубокая* (ощущения поступают от глубоколежащих тканей: фасций, мышц, костей).

- **Соматические сенсорные сигналы** передаются с большой скоростью, высокой точностью локализации и определения минимальных градаций интенсивности или изменений силы сенсорного сигнала.
- **Висцеральные сигналы** характеризуются более низкой скоростью проведения, менее развитой системой пространственной локализации восприятия сигнала, менее развитой системой градации силы раздражения и меньшей способностью передавать быстрые изменения сигнала.

СОМАТОСЕНСОРНЫЕ СИГНАЛЫ

Тактильная чувствительность

Тактильные ощущения прикосновения, давления и вибрации относятся к раздельным видам ощущений, но воспринимаются одними и теми же рецепторами.

- **Ощущение прикосновения** — результат стимуляции чувствительных нервных окончаний кожи и подлежащих тканей.

- **Ощущение давления** возникает в результате деформации глубоких тканей.
- **Вибрационное ощущение** возникает в результате быстрых повторных сенсорных стимулов, наносимых на те же рецепторы, что и рецепторы, воспринимающие прикосновение и давление.

Тактильные рецепторы

Кожа имеет богатую чувствительную иннервацию.

- **Свободные нервные окончания** (см. рис. 8-1, А). Эти рецепторы расположены в различных слоях кожи, как и во многих других тканях. В эпидермисе свободные нервные окончания образуют механорецепторы (прикосновение и давление), терморецепторы и рецепторы болевой (ноцицептивной) чувствительности. Терморецепторы подразделяются на рецепторы холодовой (25–30 °С) и тепловой (40–42 °С) чувствительности.
- **Тельца Майсснера** (см. рис. 8-1, В) имеются под эпидермисом (в сосочковом слое кожи), они особенно многочисленны в безволосой части кожи — в коже ладонной и подошвенной поверхности пальцев рук, ног, а также в коже губ, век, наружных половых органов и сосков молочной железы. Эти рецепторы особо чувствительны к движению объектов по поверхности кожи и низкочастотной вибрации. Они адаптируются за доли секунды.
- **Клетки Меркеля** (см. рис. 8-1, Б) расположены в базальном слое кожи ладоней и подошв. Диски Меркеля — медленно адаптируемые рецепторы. Механический стимул вызывает вначале быстрый разряд импульсов в течение 1–2 мс, затем наступает неполная адаптация к стимулу, и в течение весьма продолжительного времени этот рецептор реагирует на продолжающееся соприкосновение предмета с кожей.
- **Палисадный аппарат** волосяных фолликулов является рецептором прикосновения. Он быстро адаптируется и, подобно тельцам Майсснера, является детектором движения объекта по поверхности тела или начального контакта с предметом.
- **Тельца Пачини** (см. рис. 8-1, Г) — самые крупные инкапсулированные рецепторы — расположены глубоко в коже и в подкожной клетчатке, преимущественно в пальцах, наружных половых органах и молочной железе. Тельца Пачини реги-

стрируют вибрацию и другие быстрые изменения окружающих тканей. Они стимулируются только быстрыми смещениями тканей и адаптируются в течение сотых долей секунды.

- **Тельца Руффини** чаще встречаются в коже подошвенной поверхности стопы, а также в более глубоких тканях (например, в капсуле суставов). Эти рецепторы очень медленно адаптируются и сигнализируют о постоянной механической нагрузке, вызванной тяжёлым и длительным прикосновением или давлением.
- **Колбы Краузе**. В сетчатом слое кожи располагаются концевые колбы Краузе — инкапсулированные механорецепторы, имеющие сходную структуру с тельцем Пачини, но меньшие размеры. Они реагируют на начало деформации кожи и последующие повторные стимулы с умеренно высокой скоростью. Импульсация от них может продолжаться в течение многих секунд после того, как прекратится действие механического стимула.

Восприятие сенсорных сигналов требует тонкой дифференцировки (например, определения точной локализации на коже, минимальных градаций в интенсивности или очень быстрых изменений силы сигнала).

Передача таких тактильных ощущений от специализированных сенсорных рецепторов происходит по миелинизированным нервным волокнам со скоростью 30–70 м/с. Свободные нервные окончания передают сигналы со скоростью 5–30 м/с. Грубые виды сигналов (например, сильное давление, прикосновение без чёткой локализации и в особенности щекотание) передаются нервными волокнами малого диаметра с небольшой скоростью (так, от нервных окончаний, формирующих ощущение щекотки, сигналы идут по безмиелиновым нервным волокнам С-типа со скоростью до 2 м/с).

Проприоцептивное чувство

Чувство положения тела (проприоцептивное чувство) складывается из регистрации статического положения (осознанное восприятие различных частей тела по отношению друг к другу) и ощущения скорости движения (кинестезия, или динамическая проприоцепция).

- Для определения статического и динамического положения тела необходима информация о степени сгибания всех суста-

вов во всех направлениях и о скорости этих изменений. Эту функцию выполняют многие рецепторы: кожные тактильные и собственные (глубокие) рецепторы суставов. Для пальцев важнее кожные тактильные рецепторы, посредством которых определяется их положение. Для больших суставов тела важнее глубокие рецепторы.

- Наиболее значимым органом, помогающим определить степень сгибания конечностей в суставах во время умеренного движения, являются мышечные веретёна. Когда угол сгибания изменяется, некоторые мышцы растягиваются, а другие расслабляются. Информация от рецепторов растяжения — мышечных веретён — проходит в «компьютерные» системы спинного мозга и по задним канатикам поднимается к более высоким структурам, расшифровывающим комплексные взаимоотношения между различными суставами.
- Расположение углов сгибания суставов в конечностях, растяжение связок и окружающих суставы тканей — дополнительные факторы, позволяющие определить положение тела. В этих структурах датчиками служат тельца Пачини, тельца Руффини, сухожильные органы Гольджи.

Пути передачи соматосенсорных сигналов

Практически вся сенсорная информация от сегментов тела (рис. 9-1, А) поступает в спинной мозг через проходящие в составе задних корешков центральные отростки чувствительных нейронов спинномозговых узлов (рис. 9-1, Б). Войдя в спинной мозг, центральные отростки чувствительных нейронов либо прямо направляются к продолговатому мозгу (лемнисковая система: тонкий, или нежный пучок Голля и клиновидный пучок Бурдаха), либо заканчиваются на вставочных нейронах, аксоны которых идут к таламусу в составе вентрального, или переднего и латерального, или бокового спиноталамических восходящих путей.

- **Тонкий и клиновидный пучки** — *проводящие пути проприоцептивной и тактильной чувствительности* — проходят в составе заднего канатика на той же стороне спинного мозга и заканчиваются в тонком и клиновидном ядрах продолговатого мозга. Аксоны нейронов этих ядер по медиальной петле (отсюда и название — лемнисковая система) переходят на противоположную сторону и направляются к таламусу.

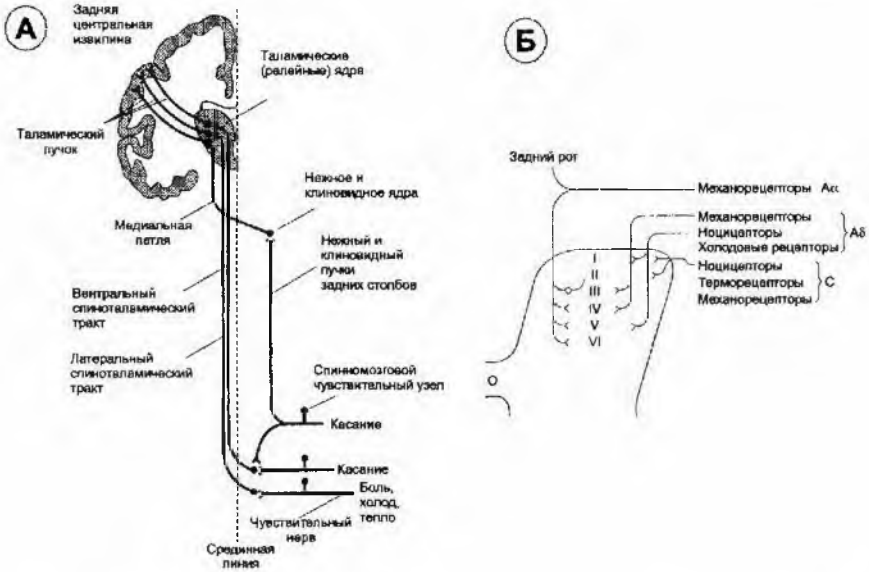


Рис. 9-1. Восходящие пути чувствительности. А — путь от чувствительных нейронов спинномозговых узлов (первый, или первичный чувствительный нейрон) через вторые нейроны (вставочные нейроны спинного мозга или нервные клетки клиновидного и тонкого ядра продолговатого мозга) к третьим нейронам пути — таламическим. Аксоны этих нейронов направляются к коре головного мозга; Б — расположение нейронов, передающих разные модальности, в пластинах (римские цифры) спинного мозга.

- **Спиноталамический путь вентральный** — проекционный афферентный путь, проходящий в переднем канатике противоположной стороны. Периферические отростки первых нейронов, расположенных в спинномозговых узлах, *проводят тактильные и прессорные ощущения от механорецепторов кожи.* Центральные отростки этих нейронов вступают через задние корешки в задние канатики, где поднимаются на 2—15 сегментов и образуют синапсы с вставочными нейронами задних рогов. Аксоны этих нейронов переходят на противоположную сторону и проходят далее в передней периферической зоне переднебоковых канатиков. Отсюда волокна пути восходят к заднелатеральному вентральному ядру таламуса вместе с латеральным спиноталамическим путём.

- **Спиноталамический путь латеральный** — проекционный афферентный путь, проходящий в боковом канатике. Периферическими рецепторами являются свободные нервные окончания кожи. Центральные отростки псевдоуниполярных нейронов спинномозговых узлов входят в противоположную часть спинного мозга через латеральные отделы задних корешков и, поднявшись в спинном мозге на 1–2 сегмента, образуют синапсы с нейронами *роландова студенистого* вещества. Аксоны этих нейронов фактически образуют латеральный спиноталамический путь. Они идут на противоположную сторону и поднимаются в латеральных отделах боковых канатиков. Спиноталамические пути проходят через ствол мозга и заканчиваются в вентролатеральных ядрах таламуса. Это *главный путь проведения болевой и температурной чувствительности.*
- Задний канатик состоит из толстых миелиновых нервных волокон, проводящих сигналы со скоростью 30–110 м/с; спиноталамические пути состоят из тонких миелиновых волокон, проводящих ПД со скоростью от нескольких метров до 40 м/с.

Соматосенсорная кора

Кора больших полушарий человека подразделяется на 50 различных областей, называемых полями Бродмана (карта функциональных полей, рис. 9-2). Сенсорные сигналы всех модальностей (за исключением зрительных и слуховых) поступают в кору мозга позади центральной борозды (на рис. 9-2 поля 1–3, 5, 7). Таким образом, передняя половина теменной доли почти полностью занята рецепцией и интерпретацией соматосенсорных сигналов. Задняя половина теменной доли осуществляет высший уровень интерпретации.

- Зрительные сигналы заканчиваются в затылочной области, слуховые сигналы — в височной доле. Область мозговой коры, лежащая кпереди от центральной борозды (задняя половина лобной доли, 4 на рис. 9-2) контролирует мышечные сокращения и движения тела. Важно, что область моторного контроля получает прямые сообщения из сенсомоторной области коры о положении и движениях различных частей тела.

В соматосенсорной коре выделены две области — соматосенсорная область I и соматосенсорная область II (рис. 9-3, А).

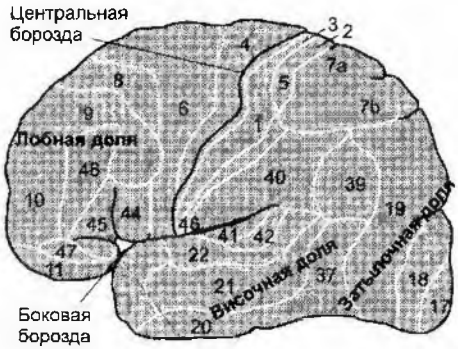


Рис. 9-2. Наружная поверхность больших полушарий головного мозга. Цифры — поля коры по Бродману: 1, 2, 3 — первичная соматосенсорная область I, 5, 7 — соматосенсорная ассоциативная область.

- **Соматосенсорная область** I располагается непосредственно позади центральной борозды, занимая поля 1, 2 и 3 по Бродману. Часто употребляемое понятие «соматосенсорная кора» подразумевает именно соматосенсорную область I. В ней плотно расположены точки восприятия различных частей тела — корковое представительство (рис. 9-3, Б).

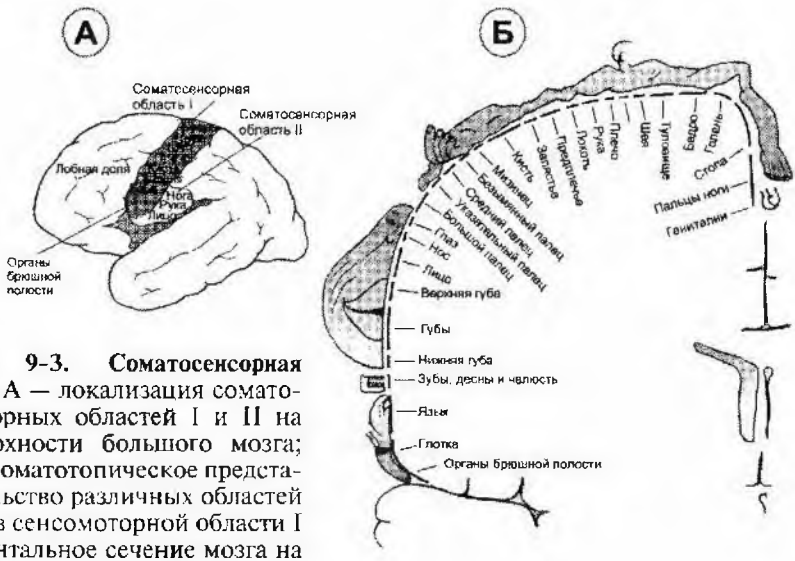


Рис. 9-3. Соматосенсорная кора. А — локализация соматосенсорных областей I и II на поверхности большого мозга; Б — соматотопическое представительство различных областей тела в сенсомоторной области I (фронтальное сечение мозга на уровне постцентральной извилины).

- **Соматосенсорная область II**. Импульсы поступают в эту область из ствола мозга, передающего сигналы с обеих сторон туловища и конечностей. Кроме того, сюда поступают сигналы из соматосенсорной области I, а также от других сенсорных областей (например, слуховой и зрительной коры).

Соматотопические карты. Соматосенсорная кора каждого полушария получает информацию от противоположной стороны тела (исключением является немногое количество информации, идущее от той же стороны лица). На рис. 9-3, Б показано распределение сенсорных сигналов от различных участков тела в соматосенсорной области I. Самыми большими участками коры располагают губы, затем следуют лицо и большой палец руки. В то же время туловище и нижняя часть тела представлены относительно небольшими участками. *Размер участка в соматосенсорной коре прямо пропорционален количеству специализированных рецепторов в каждой периферической области тела.* Так, в губах и большом пальце кисти найдено значительное количество специализированных нервных окончаний, а в коже туловища обнаружены лишь отдельные специализированные нервные окончания.

Колонки нейронов — функциональные единицы соматосенсорной коры. Соматосенсорная кора организована в виде функциональных единиц — колонок нейронов, перпендикулярных её поверхности. Каждая колонка имеет диаметр от 0,3 до 0,5 мм, содержит приблизительно 10 000 тел нервных клеток и обслуживает отдельную специфическую сенсорную модальность. Некоторые колонки отвечают за рецепторы растяжения вокруг суставов, другие — за стимуляцию волос, третьи — за дискретную локализацию точек давления на коже и т.д. Только в слое IV соматосенсорной коры, где сенсорные сигналы входят в кору, колонки нейронов функционируют отдельно друг от друга. На всех остальных уровнях колонки взаимодействуют, осуществляя начальный анализ значения сенсорных сигналов.

Функции соматосенсорной коры. После двустороннего удаления соматосенсорных областей I наблюдаются следующие изменения:

- ✧ теряется способность точно определять локализацию ощущений в различных частях тела;
- ✧ утрачивается способность критически оценивать степень давления;
- ✧ исчезает способность судить о массе вещей на ощупь;

- ✧ теряется способность оценивать вид или форму предметов на ощупь (утрата этой способности называется *астериогнозисом*).

Болевое и температурное чувство после удаления соматосенсорной коры не претерпевает значительных изменений в отношении интенсивности или качества ощущений, но становится затруднительной их точная локализация.

Соматосенсорные ассоциативные области и их функции. Поля 5 и 7 по Бродману (см. рис. 9-2), лежащие позади соматосенсорной коры, принимают участие в расшифровке информации, поступающей в соматосенсорную кору. Отсюда их название — *соматосенсорные ассоциативные области*. Электрическая стимуляция соматосенсорной области вызывает у человека комплекс соматических ощущений (например, чувство мяча в руке). По-видимому, соматосенсорная ассоциативная область интегрирует информацию, поступающую из различных точек тела в соматосенсорную кору для расшифровки её значения. Это согласуется с анатомией проводящих путей, входящих в ассоциативную область. Ассоциативная область получает сигналы из:

- ✧ соматосенсорной области I;
- ✧ вентробазальных ядер таламуса;
- ✧ других областей таламуса;
- ✧ зрительной коры;
- ✧ слуховой коры.

Удаление соматосенсорной ассоциативной области вызывает у человека потерю способности узнавать на ощупь комплекс предметов и их форму на противоположной стороне. Кроме того, человек теряет чувство формы своего тела или части тела на противоположной стороне (такая комплексная потеря ощущений называется *аморфосинтезом*).

Обработка сигналов в восходящих проекционных путях

На примере передачи тактильной информации по восходящим проекционным путям лемнисковой системы рассмотрим точность коркового представительства и феномен латерального торможения. Путь передачи возбуждения по нейронной цепи от раздражения рецептора кожи до соматосенсорной коры показан на рис. 9-4, А.

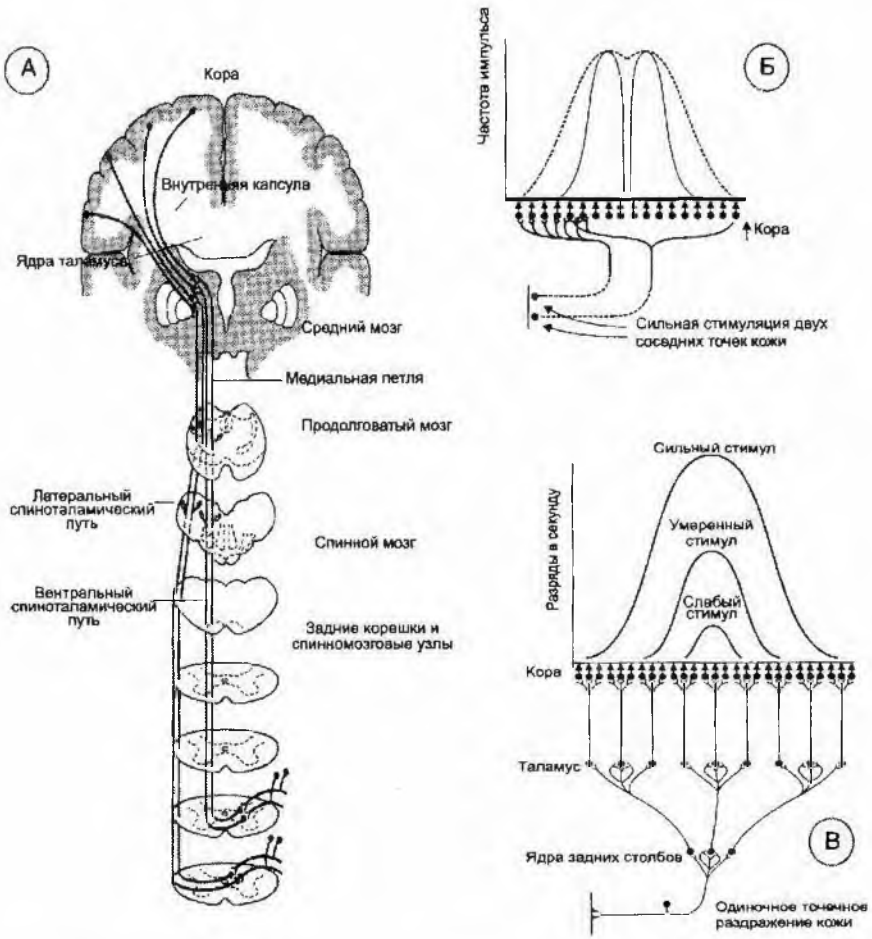


Рис. 9-4. Обработка информации в проекционных путях соматосенсорной чувствительности. А — проекционный путь; Б — корковые ответы при раздражении в двух точках кожи; В — дивергенция в проекционных путях и корковые ответы при одноточечном раздражении кожи. Пояснения в тексте.

- **Одиночное раздражение.** На рис. 9-4, В видно, что на каждом этапе синаптического контактирования происходит дивергенция импульсов. Верхняя часть рис. 9-4, В демонстрирует, что нейроны коры наиболее интенсивно возбуждаются в

центральной части коркового рецептивного поля. Так, слабый стимул возбуждает только центрально расположенные нейроны. Умеренное раздражение вовлекает в процесс большее число нейронов коры, и наконец сильное раздражение возбуждает ещё большее количество нейронов. Однако и в этих случаях нейроны с наибольшей скоростью возбуждения (частота импульсов в секунду) располагаются в центре соматосенсорного коркового поля.

- **Стимуляция в двух точках**. На рис. 9-4, Б показана передача информации в кору больших полушарий при одновременной стимуляции в коже двух точек. Интенсивная одновременная стимуляция двух соседних точек кожи вызывает в соматосенсорной коре участок возбуждения, пространственный размер которого показан пунктирной кривой. В центральной части возбуждённого участка коры частота разрядов максимальна, что изображено в виде двух зубцов, разделённых промежутком. Эти зубцы возникают в результате выделения сенсорной корой двух стимулируемых точек. Способность органа чувств находить различие между двумя точками стимуляции в значительной мере зависит от механизма, называемого латеральным торможением (в принципе этот механизм выделения сигнала подходит для любых сенсорных путей).
- Раздражение в двух точках применяется в практической медицине как тест для выявления тактильной дискриминационной способности. Две иглы одновременно слегка надавливают на кожу, и испытуемый должен определить, в одной или двух точках он чувствует раздражение. На кончиках пальцев испытуемый может различить две точки, когда иглы находятся на расстоянии 1–2 мм. На спине этот интервал составляет 30–70 мм. Естественно, что разница объясняется неодинаковым количеством специализированных тактильных рецепторов в этих областях.

Латеральное торможение. Любой сенсорный тракт в состоянии возбуждения одновременно вызывает латеральное торможение. Другими словами, возбуждение, распространяющееся в каком-нибудь направлении, тормозит прилежащие нейроны. Например, возбуждённые нейроны в ядрах задних столбов по коротким коллатералям передают тормозные сигналы к окружающим нервным клеткам. Значение латерального торможения заключается в том,

что оно блокирует распространение возбуждающих сигналов в стороны и тем самым увеличивает степень контраста сигналов, воспринимаемых соматосенсорной корой. Афферентные сигналы, поступающие по сенсорным путям в составе задних столбов, вызывают латеральное торможение на каждом синаптическом уровне (например, в ядрах продолговатого мозга, вентробазальных ядрах таламуса и самой коре (см. рис. 9-4, А). На каждом из этих уровней латеральное торможение блокирует возможность движения возбуждающего сигнала в сторону. В результате возникает устойчивый возбуждённый нейронный ансамбль и блокируются окружающие диффузные стимулирующие сигналы. Этот эффект демонстрируется двумя полностью разделёнными зубцами (см. рис. 9-4, Б: огибающая кривая прерывистая линия изображает возбуждённый участок коры без латерального торможения, а две сплошные кривые — эффект возбуждения двух точек кожи с латеральным торможением).

БОЛЕВАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Боль — неприятное сенсорное и эмоциональное ощущение, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения. Боль для организма является защитным сигнальным механизмом и может возникнуть в любой ткани, где появились признаки повреждения. Боль подразделяют на быструю и медленную, острую и хроническую.

- **Быстрая боль** ощущается через 0,1 с после нанесения болевого стимула. Быструю боль описывают многими определениями: режущая, колющая, острая, электрическая и др. От болевых рецепторов в спинной мозг болевые сигналы передаются по волокнам небольшого диаметра Aδ со скоростью 6–30 м/с.
- **Ощущение медленной боли** возникает в течение 1 с и более, а затем медленно нарастает в течение многих секунд или минут (например, медленная жгучая, тупая, пульсирующая, распирающая, хроническая боль). Боль медленного хронического типа передаётся по С-волокнам со скоростью 0,5–2 м/с.

Существование двойной системы передачи болевых сигналов приводит к тому, что сильное резкое раздражение часто вызывает двойное болевое ощущение. Быстрая боль передаётся немедленно, а через секунду или чуть позже передаётся медленная боль.

Рецепция боли

Боль вызывают многие факторы: механические, температурные и химические болевые стимулы. Быструю боль порождают преимущественно механические и температурные стимулы, медленную — все виды болевых стимулов. Некоторые вещества известны как химические стимуляторы боли: гистамин, брадикинин, серотонин, ионы калия, молочная кислота, ацетилхолин, протеолитические ферменты. Простагландины повышают чувствительность болевых окончаний, но сами непосредственно не возбуждают их. Болевыми рецепторами (*ноцицепторы*) являются свободные нервные окончания (см. рис. 8-1, А). Они широко распространены в поверхностных слоях кожи, надкостнице, поверхностях суставов, стенке артерий. В других глубоких тканях свободных нервных окончаний меньше, но обширные тканевые повреждения могут вызвать боль практически во всех областях организма. Болевые рецепторы практически не адаптируются.

Передача болевых сигналов

Быстрой и медленной боли соответствуют собственные нервные пути проведения: *путь проведения быстрой боли и путь проведения медленной хронической боли.*

Проведение быстрой боли

Проведение быстрой боли (рис. 9-5, А) от рецепторов осуществляют волокна типа Аδ, вступающие в спинной мозг по задним корешкам и синаптически контактирующие с нейронами заднего рога этой же стороны. После образования синапсов с нейронами второго порядка на этой же стороне нервные волокна переходят на противоположную сторону и поднимаются вверх к мозговому стволу в составе спиноталамического тракта в переднебоковых канатиках. В стволе мозга часть волокон синаптически контактирует с нейронами ретикулярной формации, основная же масса волокон проходит к таламусу, оканчиваясь в вентробазальном комплексе вместе с волокнами лемнисковой системы, несущими тактильную чувствительность. Небольшая часть волокон оканчивается в задних ядрах таламуса. Из этих таламических областей сигналы передаются в другие базальные структуры мозга и в соматосенсорную кору (см. рис. 9-5, А).

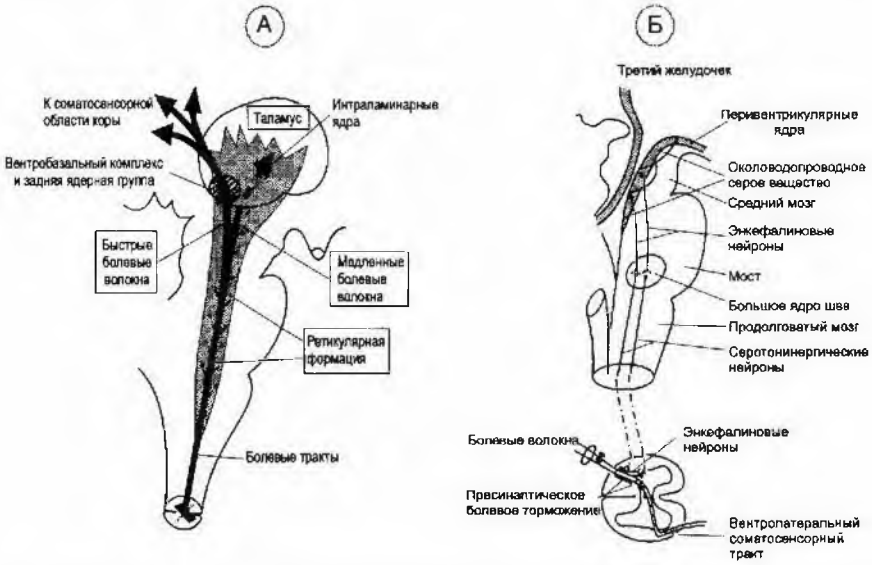


Рис. 9-5. Пути передачи болевой чувствительности (А) и антиноцицептивная система (Б).

- **Локализация быстрой боли** в различных частях тела более чёткая, чем локализация медленной хронической боли.
- **Передача болевых импульсов** (рис. 9-5, Б, 9-6). Глутамат и вещество Р участвует в передаче болевых стимулов в качестве возбуждающего нейромедиатора в синапсах между центральными отростками чувствительных нейронов спинномозгового узла и перикарионами нейронов спиноталамического пути. Блокирование секреции вещества Р и снятие болевых ощущений реализуются через рецепторы опиоидных пептидов, встроенных в мембрану терминали центрального отростка чувствительного нейрона (пример феномена пресинаптического торможения). Источник опиоидного пептида энкефалина — вставочный нейрон.

Проведение медленной хронической боли

Центральные отростки чувствительных нейронов оканчиваются на нейронах пластин II и III. Длинные аксоны вторых нейронов переходят на другую сторону спинного мозга и в составе передне-

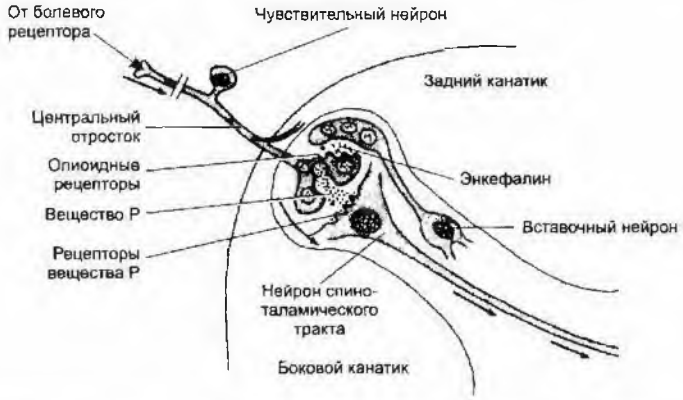


Рис. 9-6. Путь проведения болевых импульсов (стрелки). Вещество Р передаёт возбуждение с центрального отростка чувствительного нейрона на нейрон спиноталамического тракта. Через опиоидные рецепторы энкефалин из вставочного нейрона тормозит секрецию вещества Р из чувствительного нейрона и проведение болевых сигналов [11].

бокового канатика поднимаются в головной мозг. Эти волокна, проводящие сигналы медленной хронической боли в составе палеоспиноталамического тракта, имеют обширные синаптические связи в стволе мозга, оканчиваясь в ретикулярных ядрах продолговатого мозга, моста и среднего мозга, в таламусе, в области покрышки и в сером веществе, окружающем сильвиев водопровод. Из мозгового ствола болевые сигналы поступают к внутрипластинчатым и вентролатеральным ядрам таламуса, гипоталамусу и другим структурам основания мозга (см. рис. 9-5, Б).

- **Локализация медленной хронической боли.** Медленная хроническая боль локализуется не в отдельных точках тела, а в его больших частях, таких как рука, нога, спина и т.д. Это объясняется полисинаптическими, диффузными связями путей, проводящих медленную боль.
- **Центральная оценка медленной боли.** Полное удаление соматосенсорной коры у животных не нарушает у них способности ощущать боль. Следовательно, болевые импульсы, входящие в мозг через ретикулярную формацию мозгового ствола, таламус и другие нижележащие центры, могут вызывать осознанное восприятие боли. Соматосенсорная кора участвует в оценке качества боли.

- **Нейромедиатор медленной боли** в окончаниях С-волокон — вещество Р. Болевые волокна типа С, входящие в спинной мозг, в своих окончаниях выделяют нейромедиаторы глутамат и вещество Р. Глутамат действует в течение нескольких миллисекунд. Вещество Р выделяется медленнее, его действующая концентрация достигается в течение секунд и даже минут.

Система подавления боли

Организм человека не только ощущает и определяет силу и качество болевых сигналов, но и способен понижать и даже подавлять активность болевых систем. Диапазон индивидуальной реакции на боль необыкновенно широк, и ответная реакция на боль в немалой степени зависит от способности мозга подавлять поступающие в нервную систему болевые сигналы при помощи антиноцицептивной (аналгезирующая, антиболевая) системы. Антиноцицептивная система (см. рис. 9-5, Б) состоит из трёх основных компонентов.

1. **Комплекс торможения боли**, расположенный в задних рогах спинного мозга. Здесь боль блокируется до того, как она достигнет воспринимающих отделов мозга.

2. **Большое ядро шва**, расположенное по срединной линии между мостом и продолговатым мозгом; **ретикулярное парагигантоклеточное ядро**, расположенное в боковом отделе продолговатого мозга. Из этих ядер сигналы поступают по заднебоковым столбам в спинной мозг.

3. **Околоводопроводное серое вещество и перивентрикулярная область** среднего мозга и верхнего отдела моста, окружающие сильвиев водопровод и частично третий и четвёртый желудочки. Нейроны из этих аналгезирующих областей посылают сигналы к большому ядру шва и ретикулярному парагигантоклеточному ядру.

- **Нейромедиаторы антиноцицептивной системы**. Медиаторами, выделяющимися в окончаниях нервных волокон обезболивающей системы, являются энкефалины и серотонин. Различные отделы аналгезирующей системы чувствительны к морфину, опиатам и опиоидам (β-эндорфин, энкефалин, динорфин). В частности, энкефалины и динорфин были найдены в структурах аналгезирующей системы мозгового ствола и спинного мозга.

Отражённая боль

Раздражение внутренних органов часто вызывает боль, которая ощущается не только во внутренних органах, но и в некоторых соматических структурах, находящихся достаточно далеко от места вызова боли. Такая боль называется отражённой (иррадиирующей).

- Наиболее известным примером отражённой боли является сердечная боль, иррадиирующая в левую руку. Однако будущий врач должен знать, что участки отражения боли не являются стереотипными, а необычные области отражения наблюдаются довольно часто. Сердечная боль, например, может быть чисто абдоминальной, она может иррадиировать в правую руку и даже в шею.

Правило дерматомеров. Афферентные волокна от кожи, мышц, суставов и внутренних органов входят в спинной мозг по задним корешкам в определённом пространственном порядке. Кожные афферентные волокна каждого заднего корешка иннервируют ограниченную область кожи, называемую дерматомером (рис. 9-7). Отражённая боль обычно возникает в структурах, развивающихся из одного и того же эмбрионального сегмента, или дерматомера. Этот принцип называется «правилом дерматомера». Например, сердце и левая рука имеют одну и ту же сегментарную природу, а яичко мигрировало со своим нервным снабжением из урогенитального валика, из которого возникли почки и мочеточники. Поэтому неудивительно, что боль, возникшая в мочеточниках или почках, иррадиирует в яичко.

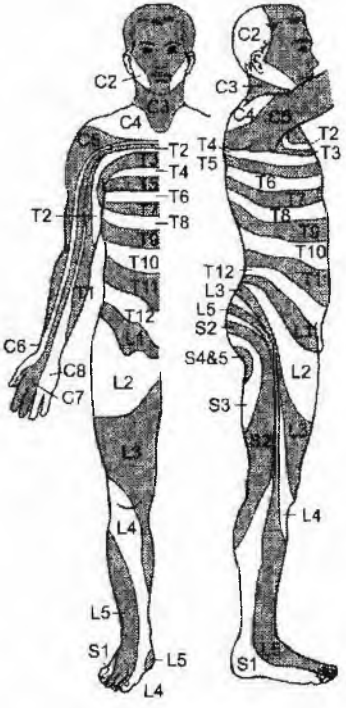
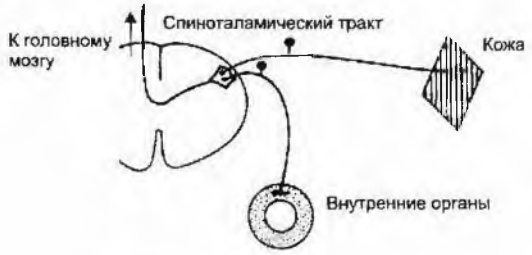


Рис. 9-7. Дерматомеры.

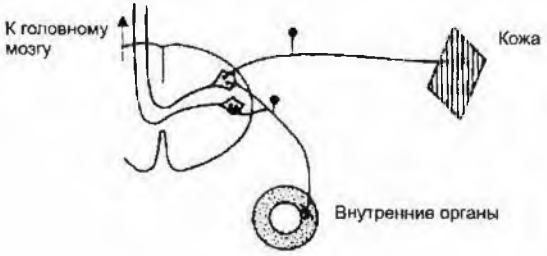
Конвергенция и облегчение в механизме возникновения отражённой боли

В развитии отражённой боли принимают участие не только висцеральные и соматические нервы, входящие в нервную систему на одном сегментарном уровне, но и большое количество сенсорных нервных волокон, проходящих в составе спиноталамических путей. Это создаёт условия для конвергенции периферических афферентных волокон на таламических нейронах, т.е. соматические и висцеральные афференты конвергируют на одних и тех же нейронах (рис. 9-8).

- **Теория конвергенции,** опирающаяся на морфологические данные о конвергенции соматических и висцеральных афферентных путей на одних и тех же нейронах, исходит из предположения, что потоки информации о соматической боли из определённых частей тела закрепляются в ЦНС соответственно областям тела откуда поступают болевые сигналы. Когда те же нервные пути возбуждаются активностью висцеральных болевых афферентных волокон, то сигнал, достигающий моз-



ТЕОРИЯ КОНВЕРГЕНЦИИ



ТЕОРИЯ ОБЛЕГЧЕНИЯ

Рис. 9-8. Отражённая боль.

га, не дифференцируется и боль проецируется на соматическую область тела.

- **Теория облегчения**. Другая теория происхождения отражённой боли (так называемая теория облегчения) основывается на предположении о том, что импульсация от внутренних органов понижает порог спиноталамических нейронов к воздействиям афферентных болевых сигналов из соматических областей. В условиях облегчения даже минимальная болевая активность из соматической области проходит в мозг.

Висцеральная боль

В практической медицине боль, возникающая во внутренних органах, является важным симптомом воспаления, инфекционных болезней и других нарушений. Любой стимул, который чрезмерно возбуждает нервные окончания во внутренних органах, вызывает боль. К ним относятся ишемия висцеральной ткани, химическое повреждение поверхности внутренних органов, спазм гладкой мускулатуры полых органов, растяжение полых органов и растяжение связочного аппарата. Все виды висцеральной боли передаются через болевые нервные волокна, проходящие в составе вегетативных нервов, преимущественно симпатических. Болевые волокна представлены тонкими С-волокнами, проводящими хроническую боль.

ТЕМПЕРАТУРНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Температурные рецепторы. Градации температуры определяются рецепторами холода, тепла и болевыми рецепторами. Болевые рецепторы стимулируются экстремальными значениями тепла и холода. Холодовые и тепловые точки кожи располагаются непосредственно под эпидермисом и распределены в виде отдельных точек, имеющих площадь около 1 мм^2. В большинстве областей тела холодовых точек (по сравнению с тепловыми) примерно в 5–10 раз больше.

- **Тепловые рецепторы** — свободные нервные окончания, сигналы от них передаются волокнами типа С со скоростью 0,4–2 м/с.
- **Холодовые рецепторы** — терминальные окончания миелиновых волокон Аδ, передающих сигнал со скоростью 20 м/с.

Действие перепада температуры. Неожиданное понижение температуры в первый момент сильно стимулирует холодовые окончания. Несколько секунд спустя эффект ослабевает и продолжает медленно уменьшаться в течение 30 мин и более, но полной адаптации к изменениям температуры не происходит. Температурные ощущения связаны не только с изменениями температуры, но и со стабильным её поддержанием. Это значит, что когда температура кожи активно снижается, человек ощущает холод больше, чем тогда, когда температура остаётся на прежнем уровне. То же самое можно сказать и о повышении температуры.

Механизм возбуждения температурных рецепторов связан с влиянием на скорость метаболических процессов в них. Так, сдвиг температуры на 10 °С изменяет скорость метаболизма в рецепторах более чем в два раза. Следовательно, детектирование температуры не является результатом прямого физического действия холода или тепла на специальные температурные датчики, а происходит вследствие химической стимуляции окончаний, вызванной изменением температуры.

Центральные механизмы. Сигналы от терморецепторов передаются в ЦНС по нервным путям, расположенным параллельно путям передачи боли, и заканчиваются в преоптической области гипоталамуса, ретикулярной формации мозгового ствола и вентробазальном комплексе таламуса.

Обобщение главы

Специфические сенсорные рецепторы для различных типов тактильной стимуляции расположены в коже. В ней расположены также терморецепторы и рецепторы боли.

Проприорецепция — механизм, посредством которого мы ощущаем напряжение наших мышц, положение и движения нашего тела и конечностей. С проприорецепторами, расположенными в мышечных веретёнах, связках и сухожилиях, взаимодействуют рецепторы вестибулярного органа и механорецепторы кожи.

Все ткани тела, за исключением мозга и печени, содержат болевые рецепторы (ноцицепторы).

Большинство ноцицепторов являются полимодальными рецепторами, активируемыми механическими стимулами, химическими медиаторами воспаления, высокой и низкой температурой.

Соматическая боль ассоциируется с поверхностью тела и мускулатурой, висцеральная боль связана с внутренними органами.

Антиноцицептивная система располагается на различных уровнях ЦНС и использует в качестве медиаторов энкефалины и серотонин.

Глава 10

ЗРЕНИЕ

Мозг через орган зрения получает более 90% сенсорной информации. Фоторецепторы сетчатки глаза из всего спектра электромагнитных излучений регистрируют только волны длиной от 400 до 800 нм. Физиологическая роль глаза как органа зрения двояка. Во-первых, это оптический инструмент, собирающий свет от объектов внешней среды и проецирующий их изображения на сетчатку. Во-вторых, фоторецепторы сетчатки преобразуют оптические изображения в нервные сигналы, передаваемые в зрительную кору.

Орган зрения (рис. 10-1) включает *глазное яблоко*, соединённое через зрительный нерв с мозгом, *защитный аппарат* (в том числе веки и слёзные железы) и *аппарат движения* (поперечнополосатые глазодвигательные мышцы).

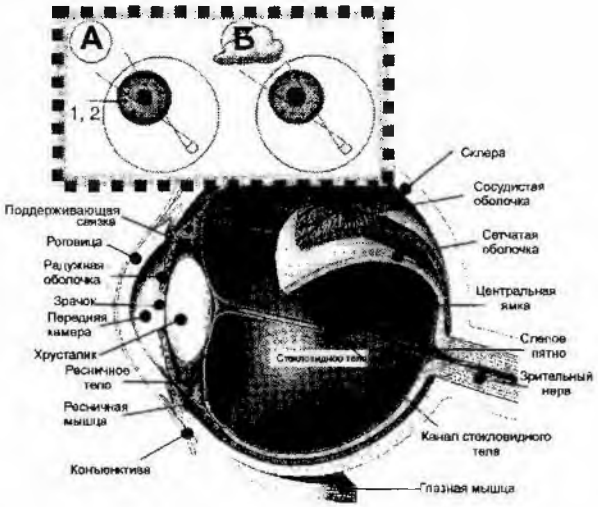


Рис.10-1. Глазное яблоко. На врезке — зрачковый рефлекс (пояснения в тексте).

- **Глазное яблоко**. Стенка глазного яблока образована оболочками: в передней части расположены *конъюнктива* и *роговица*, в задней — *сетчатка*, *сосудистая оболочка* и *склера*. *Стекловидное тело* занимает полость глазного яблока. Кпереди от стекловидного тела расположен двояковыпуклый *хрусталик*. Между роговицей и хрусталиком находятся содержащие водянистую влагу *передняя камера* (между задней поверхностью роговицы и радужкой со зрачком) и *задняя камера* глаза (между радужкой и хрусталиком).
- **Защитный аппарат глаза**. Длинные *ресницы* верхнего века предохраняют глаз от попадания пыли; мигательный рефлекс (моргание) осуществляется автоматически. Веки содержат *мейбомиевы железы*, благодаря которым края век всегда увлажнены. *Конъюнктива* — тонкая слизистая оболочка — выстилает внутреннюю поверхность век и наружную поверхность глазного яблока. *Слёзная железа* выделяет слёзную жидкость, которая орошает конъюнктиву.

Сетчатка

Схема зрительного отдела сетчатки представлена на рис. 10-2. У заднего края оптической оси глаза сетчатка имеет округлое *жёлтое пятно* диаметром около 2 мм (см. рис. 10-2, врезка). *Центральная ямка* — углубление в средней части жёлтого пятна — место наилучшего восприятия. *Зрительный нерв* выходит из сетчатки медиальнее жёлтого пятна. Здесь образуется *диск зрительного нерва* (*слепое пятно*), не воспринимающего свет. В центре диска имеется углубление, в котором видны питающие сетчатку сосуды. В зрительной сетчатке, начиная от самого наружного, пигментного (препятствует отражению и рассеиванию прошедшего через всю толщу сетчатки света, см. стрелку на рис. 10-2), и до самого внутреннего слоя нервных волокон (аксоны ганглиозных нейронов) зрительного нерва, выделяют следующие слои.

- **Наружный ядерный** слой содержит ядросодержащие части фоторецепторных клеток — колбочек и палочек. *Колбочки* концентрируются в области жёлтого пятна. Глазное яблоко организовано таким образом, что именно на колбочки падает центральная часть светового пятна от визуализируемого объекта. По периферии от жёлтого пятна расположены *палочки*.

- **Наружный сетчатый**. Здесь осуществляются контакты внутренних сегментов палочек и колбочек с дендритами биполярных клеток.
- **Внутренний ядерный.** Здесь располагаются *биполярные клетки*, связывающие палочки и колбочки с ганглиозными клетками, а также *горизонтальные и амакринные клетки*.
- **Внутренний сетчатый.** В нём биполярные клетки контактируют с ганглиозными клетками, а амакринные клетки выступают в качестве вставочных нейронов.
- **Ганглиозный слой** содержит тела ганглиозных нейронов.
- Общая схема передачи информации в сетчатке такова: рецепторная клетка → биполярная клетка → ганглиозная клетка и одновременно амакринная клетка → ганглиозная клетка → аксоны ганглиозных клеток. Зрительный нерв выходит из глаза в области, видимой в офтальмоскоп как *диск зрительного нерва* (см. рис. 10-2, врезка).

Фоторецепторные клетки (рис. 10-3; 10-5, В) — палочки и колбочки. Периферические отростки фоторецепторных клеток состоят из наружного и внутреннего сегментов, соединённых ресничкой.

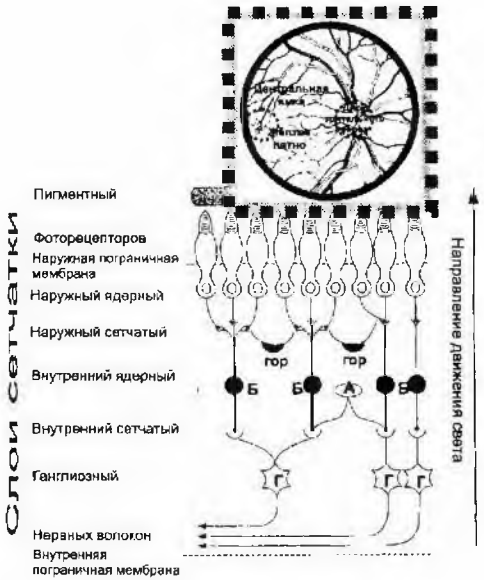


Рис.10-2. Сетчатка. Амакринные (А), биполярные (Б), ганглиозные (Г), горизонтальные (гор) клетки. На врезке — глазное дно.



Рис.10-3. Фоторецепторы сетчатки. Наружные сегменты заключены в прямоугольник. Пояснения в тексте.

- **Наружный сегмент** имеет множество уплощённых замкнутых дисков (дупликатуры клеточных мембран), содержащих зрительные пигменты: *родопсин* (максимум поглощения 505 нм) — в палочках; *красный* (570 нм), *зелёный* (535 нм) и *синий* (445 нм) пигменты — в колбочках. Наружный сегмент палочек и колбочек состоит из регулярных мембранных образований — *дисков* (см. рис. 10-3, справа). В каждом фоторецепторе имеется более 1000 дисков.
- **Внутренний сегмент** заполнен митохондриями и содержит базальное тельце, от которого в наружный сегмент отходит девять пар микротрубочек.
- **Центральное зрение**, а также **острота зрения** обеспечиваются колбочками.
- **Периферическое зрение**, а также **ночное зрение** и **восприятие подвижных объектов** — функции палочек.

ОПТИКА ГЛАЗА

Глаз имеет систему линз с различной кривизной и различными показателями преломления световых лучей (рис. 10-4, I), включающую четыре преломляющие среды между:

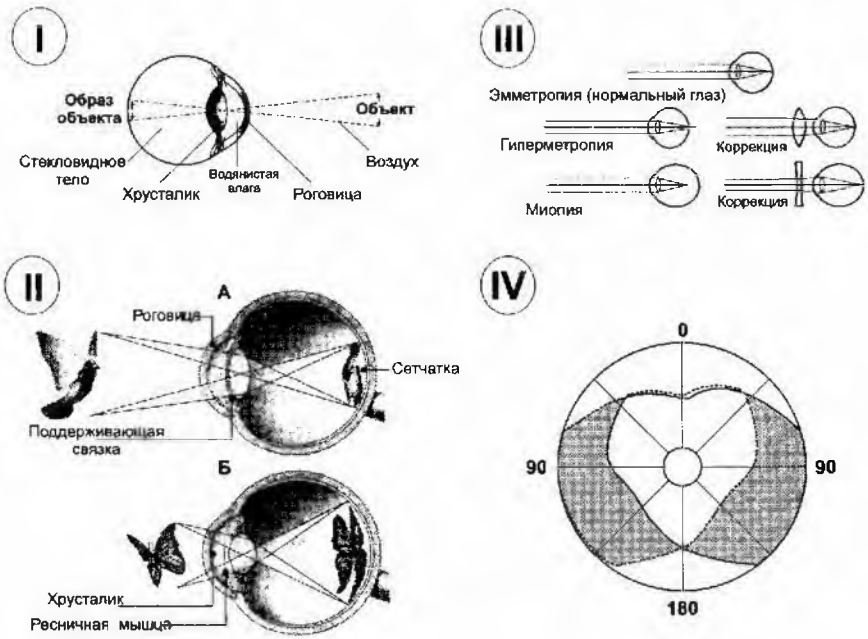


Рис. 10-4. Оптика глаза. I — глаз как оптическая система; II — механизм аккомодации: А — удалённый объект; Б — близко расположенный объект; III — рефракция; IV — поля зрения. Прерывистой линией очерчено поле зрения левого глаза, сплошной линией — поле зрения правого глаза. Светлая (сердцевидная) область в центре — зона бинокулярного зрения. Окрашенные области слева и справа — поля монокулярного зрения.

- ✧ воздухом и передней поверхностью роговицы;
- ✧ задней поверхностью роговицы и водянистой влагой передней камеры;
- ✧ водянистой влагой передней камеры и хрусталиком;
- ✧ задней поверхностью хрусталика и стекловидным телом.

- **Преломляющая сила.** Для практических расчётов преломляющей силы глаза используют понятие о так называемом редуцированном глазе, когда все преломляющие поверхности алгебраически складываются и рассматриваются как одна линза. В таком редуцированном глазу с единственной преломляющей поверхностью, центральная точка которой располагается на 17 мм кпереди от сетчатки, общая сила

преломления составляет 59 диоптрий, когда хрусталик приспособлен для рассматривания далёких предметов. Преломляющая сила любых оптических систем выражается в диоптриях (D): 1 диоптрия равна преломляющей силе линзы с фокусным расстоянием в 1 м.

- **Аккомодация** — приспособление глаза к чёткому видению предметов, расположенных на различном расстоянии. Основную роль в процессе аккомодации играет хрусталик, способный изменять свою кривизну. У молодых людей преломляющая сила хрусталика может увеличиваться от 20 до 34 диоптрий. При этом хрусталик изменяет форму от умеренно до значительно выпуклой. Механизм аккомодации проиллюстрирован на рис. 10-4, II. При взгляде на удалённые предметы (А) ресничные мышцы расслабляются, поддерживающая связка растягивает и уплощает хрусталик, придавая ему дискообразную форму. При взгляде на близкие предметы (Б) для полной фокусировки необходима более значительная кривизна хрусталика, поэтому ГМК ресничного тела сокращаются, связки расслабляются, а хрусталик в силу своей эластичности становится более выпуклым.
- **Острота зрения** — точность, с которой виден объект; теоретически объект должен быть такого размера, чтобы он мог простимулировать одну палочку или колбочку. Оба глаза действуют вместе (*бинокулярное зрение*), передавая зрительную информацию в зрительные центры коры больших полушарий, где зрительный образ оценивается в трёх измерениях.
- **Зрачковый рефлекс**. Зрачок — круглое отверстие в радужной оболочке — очень быстро меняется в размере в зависимости от количества света, падающего на сетчатку. Просвет зрачка может изменяться от 1 до 8 мм. Это придаёт зрачку свойства диафрагмы. Сетчатка очень чувствительна к свету (см. рис. 10-1, врезка); слишком большое количество света (А) искажает цвета и раздражает глаз. Изменяя просвет, зрачок регулирует количество света, попадающего в глаз. Яркий свет вызывает безусловнорефлекторную вегетативную реакцию, замыкающуюся в среднем мозге: сфинктер зрачка (1) в радужной оболочке обоих глаз сокращается, а дилататор зрачка (2) расслабляется, в результате диаметр зрачка уменьшается. Плохое освещение (Б) заставляет оба зрачка расшириться,

чтобы достаточное количество света могло достичь сетчатки и возбудить фоторецепторы.

- **Содружественная реакция зрачков**. У здоровых людей зрачки обоих глаз одинакового размера. Освещение одного глаза вызывает сужение зрачка и другого глаза. Такая реакция называется содружественной реакцией зрачков. При некоторых заболеваниях размеры зрачков обоих глаз различны (*анизокория*).
- **Глубина фокуса**. Зрачок усиливает чёткость изображения на сетчатке за счёт увеличения глубины резкости. При ярком свете зрачок имеет диаметр 1,8 мм, при средней дневной освещённости — 2,4 мм, в темноте расширение зрачка максимально — 7,5 мм. При расширении зрачка в темноте ухудшается качество изображения на сетчатке. Между диаметром зрачка и интенсивностью освещения имеется логарифмическая зависимость. Максимальное увеличение диаметра зрачка увеличивает его площадь в 17 раз. Во столько же раз возрастает световой поток, поступающий к сетчатке.
- **Контроль фокусировки**. Аккомодация хрусталика регулируется механизмом отрицательной обратной связи, автоматически приспосабливая фокусную силу хрусталика к наивысшей остроте зрения. Когда глаза фиксированы на отдалённом объекте и должны немедленно переключиться на фиксацию ближнего предмета, в течение долей секунды происходит аккомодация хрусталика, что улучшает остроту зрения. Если неожиданно изменить точку фиксации, хрусталик всегда изменяет свою преломляющую силу в нужном направлении. Помимо вегетативной иннервации радужки (зрачковый рефлекс), для контроля фокусировки важны следующие моменты.
  - ✧ **Хроматическая аберрация**. Лучи красного цвета фокусируются позже голубого, поскольку хрусталик преломляет голубые лучи сильнее, чем красные. У глаз появляется возможность определять, какой из этих двух типов лучей находится в лучшем фокусе, и посылать информацию к аккомодационному механизму с указанием делать хрусталик сильнее или слабее.
  - ✧ **Сферическая аберрация**. Пропуская только центральные лучи, зрачок устраняет сферическую аберрацию.
  - ✧ **Конвергенция глаз** при фиксации на близком предмете. Нервный механизм, вызывающий конвергенцию, одновре-

менно сигнализирует об увеличении преломляющей силы хрусталика.

- ✧ **Степень аккомодации хрусталика** постоянно, но незначительно колеблется дважды в секунду, что способствует более быстрому реагированию хрусталика для установки фокуса. Зрительный образ становится более чётким, когда осцилляции хрусталика усиливают изменения в нужном направлении; чёткость уменьшается, когда сила хрусталика изменяется в ненужном направлении.
- ✧ **Области мозговой коры**, управляющие аккомодацией, взаимодействуют с нервными структурами, которые контролируют фиксацию глаз на движущемся предмете. Окончательная интеграция зрительных сигналов осуществляется в полях 18 и 19 по Бродману, затем двигательные сигналы передаются к ресничной мышце через мозговой ствол и ядра Эдингера–Вестфаля.
- ✧ **Точка ближайшего видения** — способность ясно видеть в фокусе близлежащий предмет — отдаляется в течение жизни. В десятилетнем возрасте она приблизительно равняется 9–10 см и отдаляется до 83 см в возрасте 60 лет. Эта регрессия точки ближайшего видения возникает в результате того, что уменьшается эластичность хрусталика и утрачивается аккомодация.

- **Пресбиопия**. Когда человек становится старше, хрусталик разрастается, становится более толстым и менее эластичным. Способность хрусталика изменять свою форму также уменьшается. Сила аккомодации падает с 14 диоптрий у ребёнка до менее 2 диоптрии у человека в возрасте 45–50 лет и до 0 — в возрасте 70 лет. Таким образом, хрусталик утрачивает способность к аккомодации, и это состояние называется пресбиопией (старческая дальнозоркость). Когда человек достигает состояния пресбиопии, каждый глаз остаётся с постоянным фокусным расстоянием, которое зависит от физических характеристик глаз каждого отдельного человека. Поэтому пожилые люди вынуждены пользоваться очками с двояковыпуклыми линзами.
- **Аномалии рефракции**. **Эмметропия** (нормальное зрение, рис. 10-4, III) соответствует нормальному глазу, если параллельные лучи от отдалённых предметов фокусируются на сет-

чатке, когда ресничная мышца полностью расслаблена. Это значит, что эмметропический глаз может видеть все отдалённые объекты очень ясно и легко переходить (посредством аккомодации) на ясное видение близлежащих предметов.

- ✧ **Гиперметропия** (дальнозоркость) бывает обусловлена слишком коротким глазным яблоком или в более редких случаях тем, что хрусталик глаза слишком малоэластичен. В дальнозорком глазу продольная ось глаза короче, и луч от отдалённых предметов фокусируется за сетчаткой (см. рис. 10-4, III). Дальнозоркий человек компенсирует этот недостаток рефракции аккомодационным усилием. Он напрягает аккомодационную мышцу, рассматривая далёкие объекты. Попытки рассматривать близкие предметы вызывают чрезмерное напряжение аккомодации. Для работы с близко расположенными предметами и чтения дальнозоркие люди должны пользоваться очками с двояковыпуклыми линзами.
- ✧ **Миопия** (близорукость) представляет тот случай, когда ресничная мышца полностью расслаблена и лучи света от далёкого объекта фокусируются впереди сетчатки (см. рис. 10-4, III). Близорукость возникает либо вследствие слишком длинного глазного яблока, либо в результате большой преломляющей силы хрусталика глаза. Не существует механизма, посредством которого глаз смог бы уменьшить преломляющую силу хрусталика в условиях полностью расслабленной ресничной мышцы. Однако если объект находится рядом с глазами, близорукий человек может использовать механизм аккомодации, чтобы объект чётко фокусировался на сетчатке. Следовательно, у близорукого человека существуют ограничения только в отношении ясной точки «дальнего видения». Для ясного видения вдаль близорукому человеку необходимо использовать очки с двояковогнутыми линзами.
- ✧ **Астигматизм** — неодинаковое преломление лучей в разных направлениях, вызванное различной кривизной сферической поверхности роговицы. Аккомодация глаза не в силах преодолеть астигматизм, потому что кривизна хрусталика при аккомодации изменяется одинаково. Чтобы компенсировать недостатки рефракции роговицы, применяют специальные цилиндрические линзы.

- **Зрительное поле и бинокулярное зрение**
  - ✧ **Зрительное поле** каждого глаза — часть внешнего пространства, видимого глазом. Теоретически оно должно быть круглым, но в действительности оно срезано в медиальном направлении носом и верхним краем глазницы (рис. 10-4, IV). Составление карты зрительного поля важно для неврологической и офтальмологической диагностики. Окружность зрительного поля определяют с помощью периметра. Один глаз закрывается, а другой фиксируется на центральной точке. Передвигая по меридианам в направлении к центру небольшую мишень, отмечают точки, когда мишень становится видимой, описывая таким образом зрительное поле. На рис. 10-4, IV центральные зрительные поля очерчены по касательной линии сплошными и пунктирными линиями. Белые участки за пределами линий являются слепым пятном (физиологическая скотома).
  - ✧ **Бинокулярное зрение**. Центральная часть зрительных полей двух глаз полностью совпадает; следовательно, любой участок в этом зрительном поле охватывается бинокулярным зрением. Импульсы, идущие от двух сетчаток, возбуждённых световыми лучами от объекта, на уровне зрительной коры сливаются в один образ. Точки на сетчатке обоих глаз, куда должно попадать изображение, чтобы восприниматься бинокулярно как единый предмет, называются *корреспондирующими точками*. Лёгкое надавливание на один глаз вызывает двоение в глазах, так как нарушается соответствие сетчаток.
  - ✧ **Глубина зрения.** Бинокулярное зрение играет важную роль в определении глубины зрения, так как основано на относительных размерах объектов, их отражениях, их движении относительно друг друга. На самом деле глубина восприятия является компонентом и монокулярного зрения, но благодаря бинокулярному зрению усиливается чёткость и пропорциональность восприятия глубины.

ФУНКЦИИ СЕТЧАТКИ

Фоторецепция

В состав дисков фоторецепторных клеток входят зрительные пигменты, в том числе родопсин палочек. Родопсин (рис. 10-5, А)

состоит из белковой части (опсин) и хромофора — 11-*цис*-ретиналя, под действием фотонов переходящего в *транс*-ретиналь (фотоизомеризация). При попадании квантов света на наружные сегменты в фоторецепторных клетках последовательно происходят следующие события (рис. 10-5, Б): активация родопсина в результате фотоизомеризации → каталитическая активация G-белка (G_t, трансдуцин) родопсином → активация фосфодиэстеразы при связывании с

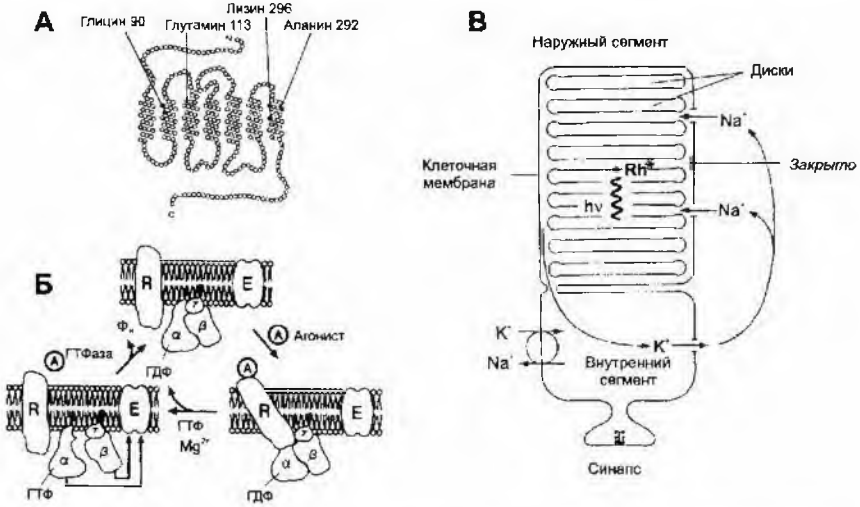


Рис. 10-5. Родопсин и активация ионных каналов [11]. А — молекула опсина содержит семь трансмембранных альфа-спиральных участков. Чёрными кружками отмечена локализация наиболее распространённых молекулярных дефектов. Так, при одной из мутаций глицин во втором трансмембранном участке в 90-м положении заменён на аспарагин, что приводит к врождённой ночной слепоте. Б — трансмембранный белок родопсин и его связь с G-белком (трансдуцин) в плазмолемме фоторецепторной клетки. Возбуждённый фотонами родопсин активирует G-белок. При этом гуанозиндифосфат, связанный с α-СЕ G-белка, заменяется на ГТФ. Отщеплённые α-СЕ и β-СЕ действуют на фосфодиэстеразу и заставляют её превращать цГМФ в гуанозинмонофосфат. Это закрывает Na^+-каналы, и ионы Na^+ не могут попасть в клетку, что вызывает её гиперполяризацию. R — родопсин; α, β и γ — СЕ G-белка; А — агонист (в данном случае кванты света); Е — фермент-эффектор фосфодиэстеразы. В — схема палочки. В наружном сегменте расположена стопка дисков, содержащих зрительный пигмент родопсин. Мембрана дисков и клеточная мембрана разобщены. Свет (hν) активирует родопсин (Rh*) в дисках, что закрывает Na^+-каналы в клеточной мембране и уменьшает вход Na^+ в клетку.

$G_{t\alpha}$ → гидролиз цГМФ цГМФ-фосфодиэстеразой → переход цГМФ-зависимых Na^+-каналов из открытого состояния в закрытое → гиперполяризация плазмолеммы фоторецепторной клетки → передача сигнала на биполярные клетки.

- **Ионные основы фоторецепторных потенциалов**
  - ✧ **В темноте** Na^+-каналы, входящие в мембрану наружных сегментов палочек и колбочек, открыты и ток течёт из цитоплазмы внутренних сегментов в мембраны наружных сегментов (рис. 10-5, В и 10-6, I). Ток течёт также в синаптическое окончание фоторецептора, вызывая постоянное выделение нейромедиатора. Na^+-, K^+-насос, находящийся во внутреннем сегменте, поддерживает ионное равновесие,

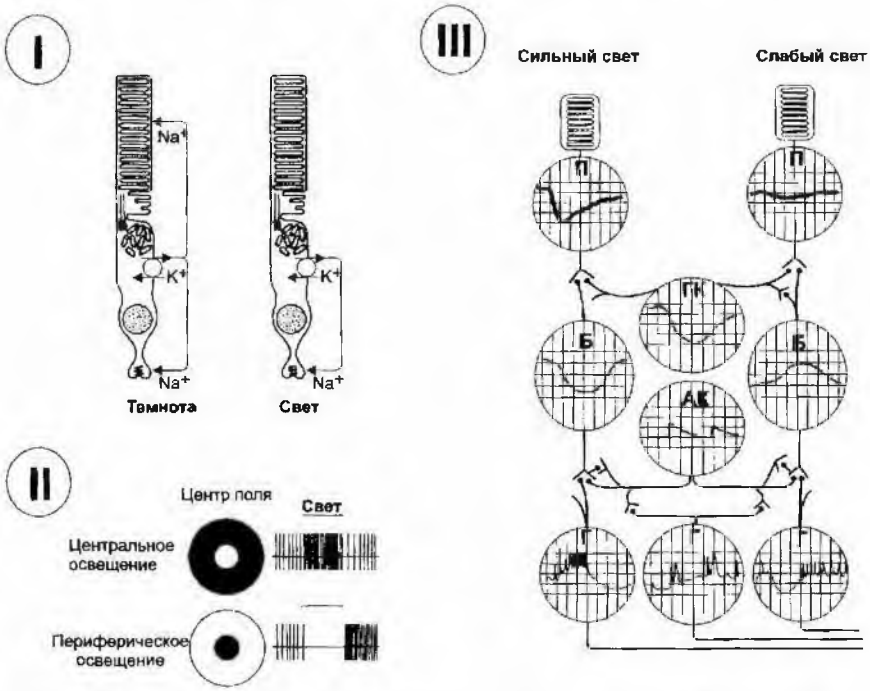


Рис. 10-6. Электрические реакции сетчатки. I — ответ фоторецептора на освещение; II — ответы ганглиозных клеток. Освещённые поля обозначены белым; III — локальные потенциалы клеток сетчатки: П — палочки, ГК — горизонтальные клетки, Б — биполярные клетки, АК — амакринные клетки, Г — ганглиозные клетки. Пояснения в тексте.

компенсируя выход Na^+ входом K^+. Таким образом, *в темноте ионные каналы поддерживаются в открытом состоянии* и потоки внутрь клетки Na^+ и Ca^{2+} через открытые каналы обеспечивают появление тока (*темновой ток*).

- ✧ **На свету**, т.е. когда свет возбуждает наружный сегмент, Na^+-каналы закрываются и возникает *гиперполяризационный рецепторный потенциал*. Этот потенциал, появившийся на мембране наружного сегмента, распространяется до синаптического окончания фоторецептора и уменьшает выделение синаптического медиатора — глутамата. Это немедленно приводит к появлению ПД в аксонах ганглиозных клеткок. Таким образом, *гиперполяризация плазмолеммы — следствие закрытия ионных каналов.*
- ✧ **Возврат к исходному состоянию**. Свет, вызывающий каскад реакций, понижающих концентрацию внутриклеточного цГМФ и приводящих к закрытию натриевых каналов, уменьшает содержание в фоторецепторе не только Na^+, но и Ca^{2+}. В результате понижения концентрации Ca^{2+} активируется фермент *гуанилатциклаза*, синтезирующая цГМФ, и в клетке растёт содержание цГМФ. Это приводит к торможению функций активированной светом фосфодиэстеразы. Оба этих процесса — повышение содержания цГМФ и торможение активности фосфодиэстеразы — возвращают фоторецептор в исходное состояние и открывают Na^+-каналы.

- **Световая и темновая адаптация**
  - ✧ **Световая адаптация**. Если человек длительное время находится в условиях яркого освещения, то в палочках и колбочках происходит превращение значительной части зрительных пигментов в ретиналь и опсин. Большая часть ретиналя превращается в витамин А. Всё это приводит к соответствующему снижению чувствительности глаза, называемому световой адаптацией.
  - ✧ **Темновая адаптация**. Напротив, если человек остаётся в темноте продолжительное время, то витамин А вновь превращается в ретиналь, ретиналь и опсин формируют зрительные пигменты. Всё это обусловливает повышение чувствительности глаза — темновую адаптацию.

Электрические ответы сетчатки

Различные клетки сетчатки (фоторецепторы, биполярные, горизонтальные, амакринные, а также дендритная зона ганглиозных нейронов) генерируют **локальные потенциалы**, но не ПД (рис. 10-6). Из всех клеток сетчатки *ПД возникают только в аксонах ганглиозных клеток.* Суммарные электрические потенциалы сетчатки — **электроретинограмма** (ЭРГ). ЭРГ регистрируют так: один электрод накладывают на поверхность роговицы, другой — на кожу лица. ЭРГ имеет несколько волн, связанных с возбуждением различных структур сетчатки, и суммарно отражает интенсивность и длительность действия света. Данные ЭРГ могут использоваться в диагностических целях при заболеваниях сетчатки.

- **Нейромедиаторы**. Нейроны сетчатки синтезируют ацетилхолин, дофамин, *L*-глутаминовую кислоту, глицин, γ-аминомасляную кислоту. Некоторые нейроны содержат серотонин, его аналоги (индоламины) и нейропептиды. Палочки и колбочки в синапсах с биполярными клетками секретируют глутамат. Разные амакринные клетки выделяют ГАМК, глицин, дофамин, ацетилхолин и индоламин, оказывающие тормозные эффекты. Нейромедиаторы для биполярных и горизонтальных клеток не идентифицированы.
- **Локальные потенциалы**. Ответы палочек, колбочек и горизонтальных клеток являются гиперполяризующими (рис. 10-6, II), ответы биполярных клеток либо гиперполяризующие, либо деполяризующие. Амакринные клетки создают деполяризующие потенциалы.

Функциональные особенности клеток сетчатки

- **Зрительные образы**. Сетчатка вовлечена в формирование трёх зрительных образов. *Первый образ* формируется под действием света на уровне фоторецепторов, превращается во *второй образ* на уровне биполярных клеток; в ганглиозных нейронах формируется *третий образ*. В формировании второго образа принимают также участие горизонтальные клетки, а в образовании третьего задействованы амакринные клетки.
- **Латеральное торможение** — способ усиления зрительного контраста. Латеральное торможение — важнейший элемент деятельности сенсорных систем, позволяющий в сетчатке усили-

вать явления контраста. В сетчатке латеральное торможение отмечается во всех нейронных слоях, но для горизонтальных клеток оно является их основной функцией. Горизонтальные клетки латерально синаптически связаны с синаптическими участками палочек и колбочек и с дендритами биполярных клеток. В окончаниях горизонтальных клеток выделяется медиатор, который всегда оказывает тормозное влияние. Таким образом, латеральные контакты горизонтальных клеток обеспечивают возникновение латерального торможения и передачу правильного зрительного паттерна в мозг.

- **Рецептивные поля**. В сетчатке на 100 млн палочек и 3 млн колбочек приходится около 1,6 млн ганглиозных клеток. В среднем на одну ганглиозную клетку конвергируется 60 палочек и 2 колбочки. Существуют большие различия между количеством палочек и колбочек, конвергирующих на ганглиозные нейроны, в периферических и центральных отделах сетчатки. На периферии сетчатки фоторецепторы, связанные с одной ганглиозной клеткой, образуют её рецептивное поле. Перекрытие рецептивных полей различных ганглиозных клеток позволяет повышать световую чувствительность при низком пространственном разрешении. По мере приближения к центральной ямке соотношение палочек и колбочек с ганглиозными клетками становится более упорядоченным и на каждое нервное волокно приходится всего лишь несколько палочек и колбочек. В области центральной ямки остаются только колбочки (около 35 000), и количество волокон зрительного нерва, выходящих из этой области, равно количеству колбочек. Так возникает высокая степень остроты зрения по сравнению с относительно слабой остротой зрения на периферии сетчатки. На рис. 10-6, II слева изображены диаграммы рецептивных полей, освещённых по центру и по периферии круга, справа — диаграммы частоты ПД, возникающих в аксонах ганглиозных нервных клеток в ответ на освещение. При центральном освещении возбуждённое рецептивное поле вызывает латеральное торможение по периферии: на верхнем рисунке справа частота импульсов в центре намного больше, чем по краям. При засветке рецептивного поля по краям круга импульсация имеется по периферии и отсутствует в центре.

- **Ганглиозные клетки разных типов**. Ганглиозные клетки в состоянии покоя генерируют спонтанные потенциалы частотой от 5 до 40 Гц, на которые накладываются зрительные сигналы. Известно несколько типов ганглиозных нейронов.
  - ✧ **W-клетки** (диаметр перикариона менее 10 мкм, скорость проведения ПД 8 м/с) составляют 40% общего количества всех ганглиозных клеток. W-клетки имеют обширное рецептивное поле, они получают сигналы от палочек, передаваемые биполярными и амакринными клетками, и ответственны за сумеречное зрение.
  - ✧ **X-клетки** (диаметр 10–15 мкм, скорость проведения около 14 м/с, 55%) имеют небольшое рецептивное поле с дискретной локализацией. Они ответственны за передачу зрительного образа как такового и за все виды цветного зрения.
  - ✧ **Y-клетки** (диаметр более 35 мкм, скорость проведения более 50 м/с, 5%) — самые крупные ганглиозные клетки — имеют обширное дендритное поле и получают сигналы из различных областей сетчатки. Y-клетки реагируют на быстрые изменения зрительных образов, быстрые движения перед глазами, быстрые изменения интенсивности света. Эти клетки мгновенно сигнализируют в ЦНС, когда в какой-либо части зрительного поля неожиданно появляется новый зрительный образ.
  - ✧ **on- и off-ответы**. Многие ганглиозные нейроны возбуждаются, когда изменяется интенсивность освещения. Наблюдаются два типа ответов — on-ответ на включение света и off-ответ на выключение света. Эти разные типы ответов появляются соответственно от деполяризованных или гиперполяризованных биполяров.

Цветовое зрение

- **Характеристики цвета**. Цвет имеет три основных показателя: *тон* (оттенок), *интенсивность* и *насыщение*. Для каждого из цветов существует *дополнительный* (комплементарный) цвет, который, будучи должным образом перемешан с исходным цветом, даёт ощущение белого цвета. Чёрный цвет является ощущением, создаваемым отсутствием света. Восприятия белого цвета, любого цвета спектра и даже дополнительных цветов спектра можно достичь смешивая в различных

пропорциях красный (570 нм), зелёный (535 нм) и голубой (445 нм) цвета. Поэтому красный, зелёный и голубой — *первичные (основные) цвета*. Восприятие цвета зависит в какой-то мере от цвета других объектов в поле зрения. Например, красный объект кажется красным, если поле освещается зелёным или голубым цветом, и этот же красный объект будет казаться бледно-розовым или белым, если поле будет освещаться красным цветом.

- **Цветовосприятие** — функция колбочек. Существуют три типа колбочек, каждый из которых содержит только один из трёх разных (красный, зелёный и синий) зрительных пигментов.
- **Трихромазия** — возможность различать любые цвета — определяется наличием в сетчатке всех трёх зрительных пигментов (для красного, зелёного и синего — первичные цвета). Эти основы теории цветного зрения предложил Томас Янг (1802) и развил Герман Гельмгольц.

НЕРВНЫЕ ПУТИ И ЦЕНТРЫ

Зрительные пути

Зрительные пути подразделяются на *старую систему*, куда относятся средний мозг и основание переднего мозга, и *новую систему* (для передачи зрительных сигналов непосредственно в зрительную кору, расположенную в затылочных долях). Новая система фактически отвечает за восприятие всех зрительных образов, цвета и всех форм осознаваемого зрения.

- **Основной путь к зрительной коре** (новая система). Аксоны ганглиозных клеток в составе зрительных нервов и (после перекрёста) в составе зрительных трактов достигают латеральных коленчатых тел (ЛКТ, рис. 10-7, А). При этом волокна от носовой половины сетчатки в зрительном перекрёсте не переходят на другую сторону. В левом ЛКТ (ипсилатеральном глазу) волокна от носовой половины сетчатки левого глаза и волокна от височной половины сетчатки правого глаза синаптически контактируют с нейронами ЛКТ, аксоны которых образуют коленчато-шпорный тракт (зрительная лучистость). Коленчато-шпорные волокна проходят к первичной зрительной коре той же стороны. Аналогично организованы пути от правого глаза.

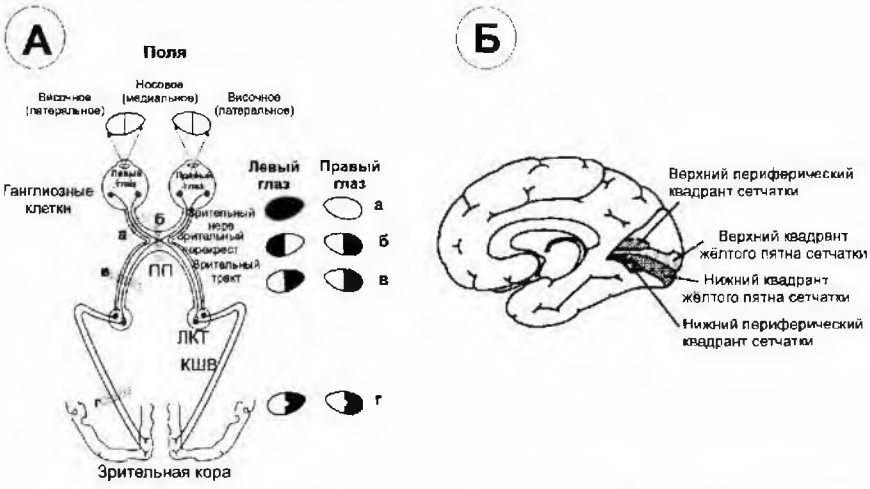


Рис. 10-7. Зрительные пути (А) и корковые центры (Б). А — области перерезки зрительных путей обозначены строчными буквами, а возникающие после перерезки дефекты зрения показаны справа. ПП — перекрёст зрительного нерва, ЛКТ — латеральное коленчатое тело, КШВ — коленчато-шпорные волокна; Б — медиальная поверхность правого полушария с проекцией сетчатки в области шпорной борозды.

- **Другие пути** (старая система). Аксоны ганглиозных нейронов сетчатки проходят также в некоторые древние области мозга:
  - ✧ к надперекрёстным ядрам гипоталамуса (контроль и синхронизация циркадных ритмов);
  - ✧ в ядра покрышки (рефлекторные движения глаз при фокусировании объекта, активация зрачкового рефлекса);
  - ✧ в верхнее двухолмие (контроль быстрых направленных движений обоих глаз);
  - ✧ в ЛКТ и окружающие их области (контроль поведенческих реакций).
- **Латеральное коленчатое тело** (ЛКТ) — часть новой зрительной системы, где оканчиваются все волокна, проходящие в составе зрительного тракта. ЛКТ выполняет функцию передачи информации из зрительного тракта к зрительной коре, в точности сохраняя топологию (пространственное расположение) разного уровня путей из сетчатки (рис. 10-7, Б). Другая функция ЛКТ заключается в контроле над количеством информа-

ции, поступающей к коре. Сигналы для осуществления ЛКТ входного контроля поступают в ЛКТ в виде обратной импульсации из первичной зрительной коры и из ретикулярной области среднего мозга.

Зрительная кора

Первичная зрительная воспринимающая область располагается на соответствующей стороне шпорной борозды (см. рис. 10-7, Б). Подобно другим частям новой коры, зрительная кора состоит из шести слоёв, волокна коленчато-шпорного пути заканчиваются преимущественно на нейронах слоя IV. Этот слой подразделяется на подслои, принимающие волокна от ганглиозных клеток типа Y и X. В первичной зрительной коре (поле 17 по Бродману) и зрительной области II (поле 18) осуществляется анализ трёхмерного расположения объектов, величины объектов, детализация предметов и их окраски, движения объектов и т.д.

- **Колонки и полоски**. Зрительная кора содержит несколько миллионов вертикальных первичных колонок, каждая из которых имеет диаметр от 30 до 50 мкм и содержит около 1000 нейронов. Нейронные колонки формируют переплетённые между собой полоски шириной в 0,5 мм.
- **Цветовые колонкообразные структуры**. Среди первичных зрительных колонок распределяются вторичные области — колонкоподобные образования («цветовые сгустки»). «Цветовые сгустки» получают сигналы от прилежащих колонок и специфически активируются цветовыми сигналами.
- **Взаимодействие зрительных сигналов из двух глаз**. Зрительные сигналы, поступающие в мозг, остаются раздельными до их вхождения в слой IV первичной зрительной коры. Сигналы из одного глаза входят в колонки каждой полоски, то же самое происходит с сигналами из другого глаза. В ходе взаимодействия зрительных сигналов зрительная кора расшифровывает расположение двух зрительных образов, находит их корреспондирующие точки (точки в одинаковых участках сетчатки обоих глаз) и использует расшифрованную информацию, чтобы определить расстояние до объектов.
- **Специализация нейронов**. В колонках зрительной коры имеются нейроны, выполняющие совершенно определённые функ-

ции (например, анализ контраста, в том числе цветового, границ и направлений линий зрительного образа и др.

СВОЙСТВА ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Движения глаз

- **Наружные мышцы глазного яблока.** Движения глаз осуществляются шестью парами поперечнополосатых мышц (рис. 10-8, А), координируемых головным мозгом посредством III, IV, VI пар черепных нервов. Если прямая латеральная мышца одного глаза сокращается, то прямая медиальная мышца другого глаза сокращается на такую же величину. Прямые верхние мышцы работают вместе и перемещают глаза назад, чтобы можно было смотреть вверх. Прямые нижние мышцы дают возможность смотреть вниз. Косая верхняя мышца вращает глаз вниз и наружу, а косая нижняя мышца — вверх и наружу.
  - ✧ **Конвергенция.** Одновременное и содружественное движение обоих глаз позволяет, рассматривая близкие предметы, сводить их (конвергенция).

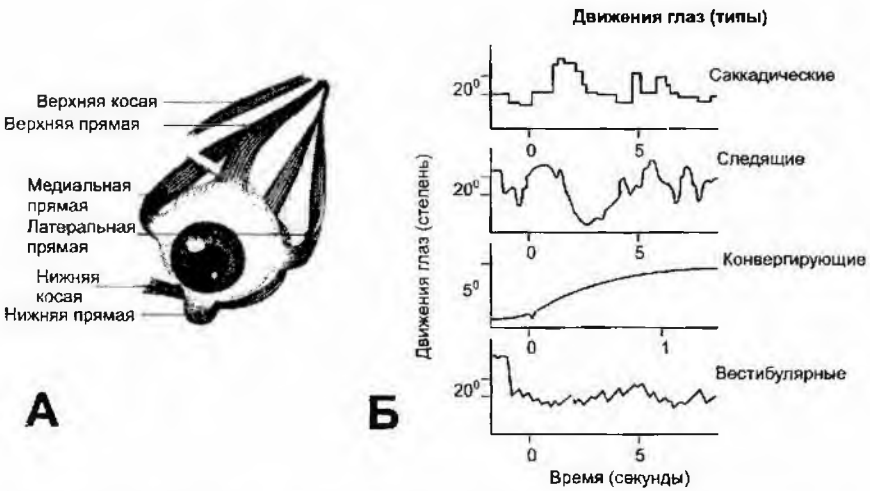


Рис. 10-8. Наружные глазные мышцы. А — глазные мышцы левого глаза; Б — типы движений глаз.

- ✧ **Дивергенция**. Рассматривание далёких объектов приводит к разведению зрительных осей обоих глаз (дивергенция).
- ✧ **Диплопия**. Поскольку основная часть зрительного поля бинокулярна, ясно, что необходима высокая степень координации движений обоих глаз, чтобы удержать зрительный образ на корреспондирующих точках обеих сетчаток и тем самым избежать двоения в глазах (диплопия).

- **Типы движений**. Выделяют четыре типа движений глаз (рис. 10-8, Б).
  - ✧ **Саккады** — неощущаемые быстрые скачки (в сотые доли секунды) глаза, прослеживающие контуры изображения. Саккадические движения позволяют удерживать изображение на сетчатке, что достигается периодическим смещением изображения по сетчатке, в результате чего активизируются новые фоторецепторы и новые ганглиозные клетки.
  - ✧ **Плавные следящие** движения глаза за движущимся объектом.
  - ✧ **Конвергирующие** движения — сведение зрительных осей навстречу друг другу при рассматривании объекта вблизи от наблюдателя. Каждый тип движений контролируется нервным аппаратом раздельно, но в конечном счёте все влияния заканчиваются на мотонейронах, иннервирующих наружные мышцы глаза.
  - ✧ **Вестибулярные** движения глаза — регулирующий механизм, появляющийся при возбуждении рецепторов полукружных каналов и поддерживающий фиксацию взора во время движений головы.
- **Физиологический нистагм**. Даже в условиях, когда субъект пытается фиксировать взглядом неподвижный предмет, глазное яблоко продолжает осуществлять скачкообразные и другие движения (физиологический нистагм). Другими словами, нервно-мышечный аппарат глаза берёт на себя функцию удержания зрительного образа на сетчатке, так как попытка удержать зрительный образ неподвижно на сетчатке приводит к его исчезновению из поля зрения. Именно поэтому необходимость постоянного удержания объекта в поле зрения требует постоянного и быстрого смещения зрительного образа по сетчатке.

Критическая частота мельканий. Глаз сохраняет следы световой стимуляции в течение некоторого времени (150–250 мс) после выключения света. Иными словами, глаз воспринимает прерывистый свет как непрерывный при определённых интервалах между вспышками. Минимальная частота следования световых стимулов, при которой отдельные ощущения мелькания сливаются в ощущение непрерывного света, — критическая частота слияния мельканий (24 кадра в секунду). На этом явлении основано телевидение и кино: человек не замечает промежутков между отдельными кадрами, так как зрительное ощущение одного кадра длится до появления другого. Тем самым создаётся иллюзия непрерывности изображения и его движения.

Водянистая влага

Водянистая влага непрерывно образуется и реабсорбируется. Баланс между образованием и реабсорбцией водянистой влаги регулирует объём и давление внутриглазной жидкости.

Каждую минуту образуется 2–3 мкл водянистой влаги. Эта жидкость вытекает между связками хрусталика и далее через зрачок в переднюю камеру глаза. Отсюда жидкость поступает в угол между роговицей и радужкой, проникает между сетью трабекул в шлеммов канал и изливается в наружные вены глазного яблока. *Нормальное внутриглазное давление* в среднем равняется 15 мм рт.ст. с колебаниями между 12 и 20 мм рт.ст. Внутриглазное давление поддерживается на постоянном уровне с колебаниями ±2 мм и определяется сопротивлением оттоку из передней камеры в шлеммов канал при движении жидкости между трабекулами, в которых имеются проходы в 1–2 мкм.

Обобщение главы

Зрительная функция глаза определяется структурами, которые формируют и приспосабливают изображения, и структурами, трансформирующими изображения в нервные сигналы.

Сетчатка содержит определённое число слоёв и несколько типов клеток, выполняющих специфическую роль в процессе зрительного восприятия.

Палочковые клетки в сетчатке наделены высокой чувствительностью к свету, но воспроизводят неясные бесцветные изображе-

ния, в то время как колбочки обеспечивают яркое цветное зрение с меньшей чувствительностью к свету.

Процесс зрительного восприятия состоит из многих этапов, начинаясь с поглощения света и заканчиваясь электрическими нервными импульсами, передающими образы внешнего мира.

Глава 11

СЛУХ И РАВНОВЕСИЕ

Регистрация двух сенсорных модальностей — слуха и равновесия — происходит в ухе (рис. 11-1). Оба органа (слуха и равновесия) формируют в толще височной кости преддверие (*vestibulum*) и улитку (*cochlea*) — преддверно-улитковый орган. Рецепторные (волосковые) клетки (рис. 11-2) органа слуха расположены в перепончатом канале улитки (кортиев орган), а органа равновесия (вестибулярный аппарат) в структурах преддверия — полукружных каналах, маточке (*utriculus*) и мешочке (*sacculus*).

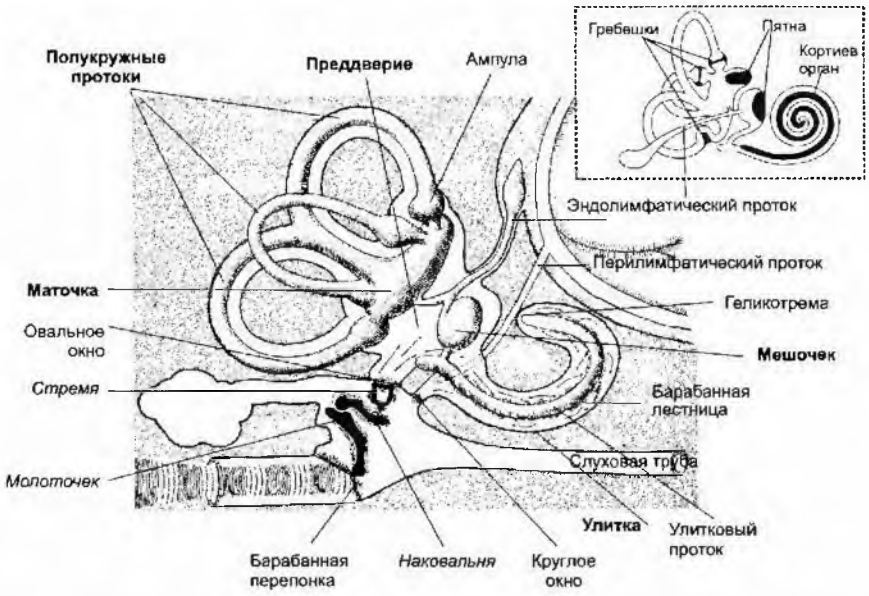


Рис. 11-1. Преддверно-улитковый орган и рецепторные области (справа вверху, затемнены) органов слуха и равновесия. Движение перилимфы от овального к круглому окну обозначено стрелками. Пояснения в тексте.

СЛУХ

Орган слуха анатомически состоит из наружного, среднего и внутреннего уха.

- **Наружное ухо** представлено ушной раковиной и наружным слуховым проходом.
- **Среднее ухо**. Его полость сообщается с носоглоткой при помощи евстахиевой (слуховой) трубы и отделена от наружного слухового прохода барабанной перепонкой диаметром 9 мм, а от преддверия и барабанной лестницы улитки — овальным и круглым окнами соответственно. *Барабанная перепонка* передаёт звуковые колебания на три маленькие взаимосвязанные *слуховые косточки*: молоточек прикреплён к барабанной перепонке, а стремечко — к овальному окну. Эти косточки вибрируют в унисон и усиливают звук в двадцать раз. Мышцы среднего уха: стременная и напрягающая барабанную перепонку — в ответ на громкий звук рефлекторно сокращаются и уменьшают передачу звука к внутреннему уху. Поскольку время акустического рефлекса составляет 150 мс, он не может предотвратить повреждающее действие резкого взрывного звука. Слуховая труба поддерживает давление воздуха в полости среднего уха на уровне атмосферного.
- **Внутреннее ухо**. Полость преддверия, барабанная и вестибулярная лестницы улитки (см. рис. 11-2) заполнены перилимфой, а находящиеся в перилимфе полукружные каналы, маточка, мешочек и улитковый проток (перепончатый канал улитки) — эндолимфой. Между эндолимфой и перилимфой существует электрический потенциал — около 80 мВ (внутриулитковый, или эндокохлеарный потенциал).
  - ✧ **Эндолимфа** — вязкая жидкость, которая заполняет перепончатый канал улитки и соединяется через специальный канал (*ductus reuniens*) с эндолимфой вестибулярного аппарата. Концентрация K^+ в эндолимфе в 100 раз больше, чем в спинномозговой жидкости (ликворе) и перилимфе; концентрация Na^+ в эндолимфе в 10 раз меньше, чем в перилимфе.
  - ✧ **Перилимфа** по химическому составу близка к плазме крови и ликвору и занимает промежуточное положение между ними по содержанию белка.

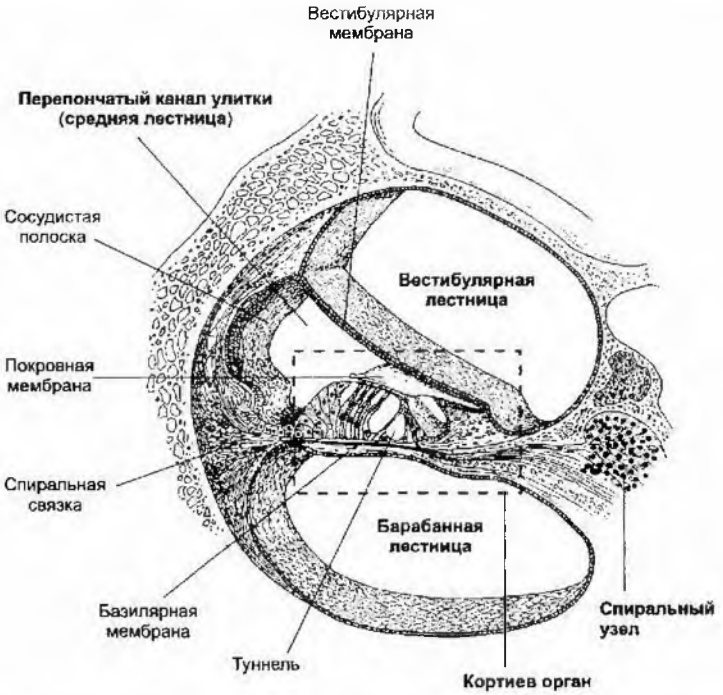


Рис. 11-2. Перепончатый канал и спиральный (кортиев) орган [11]. Канал улитки разделён на барабанную и вестибулярную лестницы и перепончатый канал (средняя лестница), в котором расположен кортиев орган. Перепончатый канал отделён от барабанной лестницы базилярной мембраной. В её состав входят периферические отростки нейронов спирального ганглия, образующие синаптические контакты с наружными и внутренними волосковыми клетками.

✧ **Эндокохлеарный потенциал**. Перепончатый канал улитки заряжен положительно (60–80 мВ) относительно двух других лестниц. Источник этого (эндокохлеарного) потенциала — сосудистая полоска. Волосковые клетки поляризованы эндокохлеарным потенциалом до критического уровня, что повышает их чувствительность к механическому воздействию.

Улитка и кортиев орган

- **Улитка** — спирально закрученный костный канал, образующий 2,5 завитка длиной около 35 мм. Базилярная (основная)

и вестибулярная мембраны, расположенные внутри канала улитки, делят полость канала на три части: на барабанную лестницу (*scala tympani*), вестибулярную лестницу (*scala vestibuli*) и перепончатый канал улитки (*scala media*, средняя лестница, улитковый ход). Эндолимфа заполняет перепончатый канал улитки, а перилимфа — вестибулярную и барабанную лестницы. В перепончатом канале улитки на базилярной мембране расположен рецепторный аппарат улитки — кортиев (спиральный) орган.

- **Кортиев орган** (рис. 11-2 и 11-3) содержит несколько рядов клеток, поддерживающих и волосковых. Все клетки прикреплены к базилярной мембране, волосковые клетки своей свободной поверхностью связаны с покровной мембраной.
- **Волосковые клетки** — рецепторные клетки органа Корти. Они образуют синаптические контакты с периферическими отростками чувствительных нейронов спирального ганглия. Различают внутренние и наружные волосковые клетки, разделённые свободным от клеток пространством (туннель).



Рис. 11-3. Волосковые рецепторные клетки кортиева органа.

- ✧ **Внутренние волосковые клетки** образуют один ряд. На их свободной поверхности находится 30–60 неподвижных микроотростков — стереоцилий, проходящих через покровную мембрану. Стереоцилии расположены полукругом (или в виде буквы V), открытым в сторону наружных структур кортиева органа. Общее количество клеток около 3500, они образуют примерно 95% синапсов с отростками чувствительных нейронов спирального ганглия.
- ✧ **Наружные волосковые клетки** расположены в 3–5 рядов и также имеют стереоцилии. Их число достигает 12 тыс., но все вместе они образуют не более 5% синапсов с афферентными волокнами. Однако если наружные клетки повреждены, а внутренние клетки интактны, всё равно происходит заметная потеря слуха. Возможно, наружные волосковые клетки как-то контролируют чувствительность внутренних волосковых клеток к различным звуковым уровням.

• **Базилярная мембрана**, разделяющая среднюю и барабанную лестницы, содержит до 30 тыс. базилярных волокон, идущих от костного стержня улитки (*modiolus*) по направлению к её наружной стенке. Базилярные волокна — тугие, эластичные, тростниковоподобные — прикреплены к стержню улитки только на одном конце. В результате базилярные волокна могут гармонично вибрировать. *Длина базилярных волокон* увеличивается от основания к верхушке улитки — геликотреме. В области овального и круглого окна их длина составляет около 0,04 мм, в области геликотремы они длиннее в 12 раз. *Диаметр базилярных волокон* уменьшается от основания к верхушке улитки примерно в 100 раз. В итоге короткие базилярные волокна возле овального окна вибрируют лучше на высоких частотах, тогда как длинные волокна вблизи геликотремы лучше вибрируют на низких частотах (рис. 11-4). Следовательно, высокочастотный резонанс базилярной мембраны наблюдается возле основания, где звуковые волны входят в улитку через овальное окно, а низкочастотный резонанс возникает возле геликотремы.

Проведение звука к улитке

Цепочка передачи звукового давления выглядит следующим образом: барабанная перепонка → молоточек → наковальня → стремя → мембрана овального окна → перилимфа → базиляр-

ная и текториальная мембраны → мембрана круглого окна (см. рис. 11-1). При смещении стремени перилимфа перемещается по вестибулярной лестнице и затем через геликотрему по барабанной лестнице к круглому окну. Жидкость, сдвинутая смещением мембраны овального окна, создаёт избыточное давление в вестибулярном канале. Под действием этого давления базилярная мембрана смещается в сторону барабанной лестницы. Колебательная реакция в виде волны распространяется от базилярной мембраны к геликотреме. Смещение текториальной мембраны относительно волосковых клеток при действии звука вызывает их возбуждение. Возникающая электрическая реакция (*микрофонный эффект*) повторяет форму звукового сигнала.

Движение звуковых волн в улитке

Когда подошва стремени движется внутрь против овального окна, круглое окно выпячивается наружу, потому что улитка со всех сторон окружена костной тканью. Начальный эффект звуковой волны, входящей в овальное окно, проявляется в прогибании базилярной мембраны в области основания улитки в направлении круглого окна. Однако эластическое напряжение базилярных волокон создаёт волну жидкости, которая пробегает вдоль базилярной мембраны в направлении геликотремы (рис. 11-4).

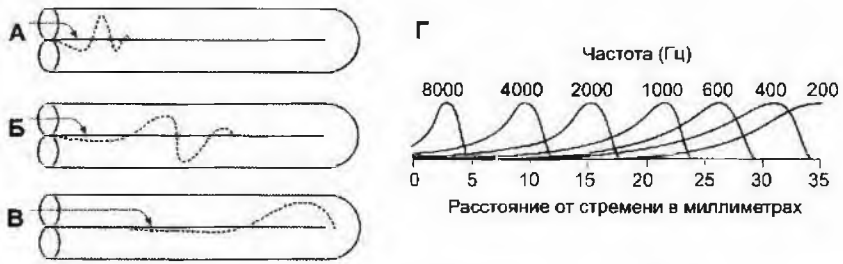


Рис. 11-4. Характер волн вдоль базилярной мембраны. На рис. А, Б и В изображены вестибулярная (сверху) и барабанная лестницы (снизу) в направлении от овального (слева вверху) через геликотрему (справа) к круглому (слева внизу) окну; базилярная мембрана на рис. А–Г — разделяющая названные лестницы горизонтальная линия. Средняя лестница в модели не учтена. Слева: движение волн высоко- (А), средне- (Б) и низкочастотных (В) звуков вдоль базилярной мембраны. Справа: корреляция между частотой звука и амплитудой колебаний базилярной мембраны в зависимости от расстояния от основания улитки.

✧ Каждая волна сначала относительно слаба, но она становится более сильной, когда достигает той части базилярной мембраны, где собственный резонанс мембраны становится равным частоте звуковой волны. В этой точке базилярная мембрана может свободно вибрировать вперёд и назад, т.е. энергия звуковой волны рассеивается, волна прерывается в этой точке и теряет способность продвигаться вдоль базилярной мембраны. Таким образом, звуковая волна высокой частоты проходит короткое расстояние вдоль базилярной мембраны, прежде чем достичь своей резонансной точки и исчезнуть; звуковые волны средней частоты проходят примерно половину пути и затем прекращаются; наконец, звуковые волны очень низкой частоты проходят вдоль мембраны почти до геликотремы.

Активация волосковых клеток

Неподвижные и упругие стереоцилии направлены кверху от апикальной поверхности волосковых клеток и проникают в покровную мембрану (см. рис. 11-3). В то же время базальная часть волосковых рецепторных клеток прикреплена к содержащей базилярные волокна мембране. Волосковые клетки возбуждаются, как только базилярная мембрана начинает вибрировать вместе с прикреплёнными к ней клетками и покровной мембраной. И это возбуждение волосковых клеток (генерация рецепторного потенциала) начинается в стереоцилиях.

- **Рецепторный потенциал**. Возникшее натяжение стереоцилий вызывает механические преобразования, открывающие 200–300 катионных каналов. Ионы K^+ из эндолимфы поступают внутрь стереоцилии, вызывая деполяризацию мембраны волосковой клетки. В синапсах между рецепторной клеткой и афферентным нервным окончанием выделяется быстродействующий нейромедиатор — глутамат; происходит его взаимодействие с глутаматными рецепторами, деполяризация постсинаптической мембраны и генерация ПД.
- **Дирекциональная чувствительность**. Когда базилярные волокна изгибаются в направлении вестибулярной лестницы, волосковые клетки деполяризуются; но при движении базилярной мембраны в противоположном направлении они гиперполяризуются (такая же дирекциональная чувствитель-

ность, определяющая электрический ответ рецепторной клетки, характерна для волосковых клеток органа равновесия, см. рис. 11-7, А).

Детектирование характеристик звука

- **Частота** звуковой волны жёстко «привязана» к конкретному участку базилярной мембраны (см. рис. 11-4). Более того, существует пространственная организация нервных волокон на протяжении всего слухового пути — от улитки до коры больших полушарий. Регистрация сигналов в слуховом тракте мозгового ствола и в слуховом поле коры больших полушарий показывает, что имеются специальные нейроны мозга, возбуждаемые конкретными звуковыми частотами. Следовательно, главным методом, используемым нервной системой для определения звуковых частот, является установление того участка базилярной мембраны, который наиболее стимулирован, — так называемый «принцип места».
- **Громкость**. Слуховая система использует для определения громкости несколько механизмов.
  - ✧ Громкий звук повышает амплитуду колебаний базилярной мембраны, что увеличивает количество возбуждённых волосковых клеток, а это приводит к пространственной суммации импульсов и передаче возбуждения по многим нервным волокнам.
  - ✧ Наружные волосковые клетки не возбуждаются до тех пор, пока вибрация базилярной мембраны не достигнет высокой интенсивности. Стимуляция этих клеток может оцениваться нервной системой как показатель действительно громкого звука.
  - ✧ **Оценка громкости**. Между физической силой звука и кажущейся его громкостью нет прямой пропорциональной зависимости, т.е. ощущение возрастающей громкости звука не следует строго параллельно возрастанию силы звука (уровню звуковой мощности). Чтобы оценить уровень звуковой мощности, используют логарифмический показатель реальной силы звука: 10-кратное увеличение энергии звука — 1 *бел* (Б). 0,1 Б называется *децибел* (дБ). 1 дБ — увеличение звуковой энергии в 1,26 раза — интенсивность звука по отношению к пороговой величине (2×10^{-5} дин/см^2) (1 дин =

10^{-5} Н). При обычном восприятии звука во время общения человек может различать изменения интенсивности звука в 1 дБ.

Слуховые пути и центры

На рис. 11-5, А показана упрощённая схема основных слуховых путей. Афферентные нервные волокна от улитки входят в спиральный ганглий и от него поступают в дорсальные (задние) и вентральные (передние) улитковые ядра, расположенные в верхней части продолговатого мозга. Здесь восходящие нервные волокна образуют синапсы с нейронами второго порядка, аксоны которых частично переходят на противоположную сторону к ядрам верхней оливы, а частично оканчиваются на ядрах верхней оливы этой же стороны. От ядер верхней оливы слуховые пути поднимаются вверх через латеральный лемнисковой путь; часть волокон оканчивается в латеральных лемнисковых ядрах, а большинство аксонов минует эти ядра и следует до нижнего двухолмия, где все или почти все слуховые волокна образуют синапсы. Отсюда слуховой путь проходит к медиальным коленчатым телам, где все волокна заканчиваются синапсами. Окончательно слуховой путь завершается в слуховой коре, располагающейся главным образом в верхней извилине височной доли (рис. 11-5, Б). Базилярная мембрана улитки на всех уровнях слухового пути представлена в форме определённых проекционных карт различных частот. Уже на уровне среднего мозга появляются нейроны, детектирующие на принципах латерального и возвратного торможения несколько признаков звука.

Слуховая кора

Проекционные области слуховой коры (см. рис. 11-5, Б) не только располагаются в верхней части верхней височной извилины, но и простираются на наружную сторону височной доли, захватывая часть островковой коры и теменной покрышки.

- **Первичная слуховая кора** непосредственно получает сигналы от внутреннего (медиального) коленчатого тела, в то время как **слуховая ассоциативная область** вторично возбуждается импульсами из первичной слуховой коры и таламических областей, граничащих с медиальным коленчатым телом.
- **Тонотопические карты.** В каждой из шести тонотопических карт звуки высокой частоты возбуждают нейроны в задней части

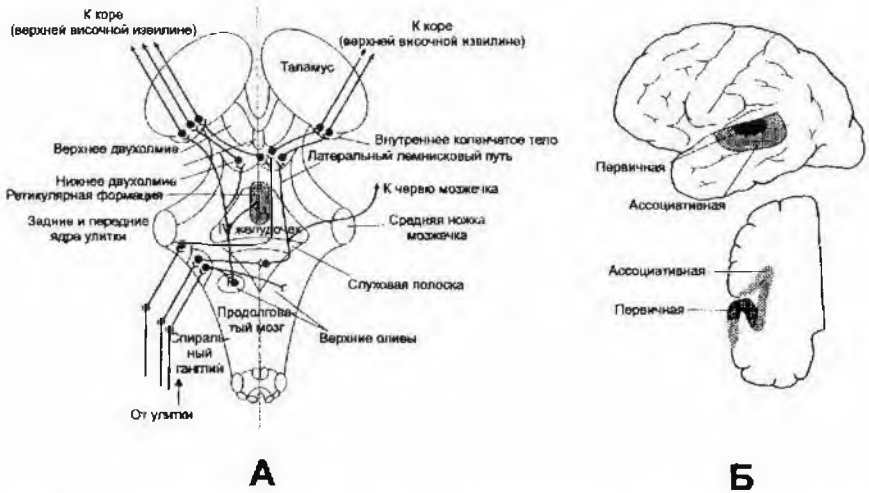


Рис. 11-5. Основные слуховые пути (А); вид на ствол мозга сзади. Мозжечок и кора больших полушарий удалены (пояснения в тексте). Слуховая кора (Б).

карты, в то время как звуки низкой частоты возбуждают нейроны в передней её части. Предполагают, что каждая отдельная область воспринимает свои специфические особенности звука. Например, одна большая карта в первичной слуховой коре почти целиком дискриминирует звуки, которые субъекту кажутся высокими. Другая карта используется, чтобы определить направление поступающего звука. Некоторые области слуховой коры выявляют специальные качества звуковых сигналов (например, неожиданное начало звуков или их модуляции).

- **Диапазон звуковой частоты**, на которую отвечают нейроны слуховой коры уже, чем для нейронов спирального ганглия и мозгового ствола. Это объясняется, с одной стороны, высокой степенью специализации нейронов коры, а с другой стороны — феноменом латерального и возвратного торможения, усиливающего разрешающую способность нейронов воспринимать необходимую частоту звука.

Определение направления звука

- **Направление источника звука**. Два уха, работающих в унисон, могут обнаруживать источник звука по разнице в громкости

и времени, которое ему требуется, чтобы достичь обеих сторон головы. Человек определяет звук, идущий к нему, двумя путями.

- ✧ *Временем задержки между поступлением звука в одно ухо и в противоположное ухо.* Сначала звук поступает к уху, находящемуся ближе к источнику звука. Звуки низкой частоты огибают голову в силу их значительной длины. Если источник звука находится по средней линии спереди или сзади, то даже минимальный сдвиг от средней линии воспринимается человеком. Такое тонкое сравнение минимальной разницы во времени поступления звука ЦНС осуществляет в точках, где происходит конвергенция слуховых сигналов. Этими точками конвергенции являются верхние оливы, нижнее двухолмие, первичная слуховая кора.
- ✧ *Различием между интенсивностью звуков в двух ушах.* При высоких частотах звука размер головы заметно превышает длину звуковой волны и волна отражается головой. Вследствие этого возникает разница в интенсивности звуков, поступающих к правому и левому уху.

Слуховые ощущения

- **Диапазон частот**, который воспринимает человек, включает около 10 октав музыкальной шкалы (от 16 Гц до 20 кГц). Этот диапазон постепенно сужается с возрастом, так как снижается восприятие высоких частот. *Различение частоты звука* характеризуется минимальным различием по частоте двух близких звуков, которое ещё улавливается человеком.
- **Абсолютный порог слуховой чувствительности** — минимальная сила звука, которую слышит человек в 50% случаев его предъявления. Порог слышимости зависит от частоты звуковых волн. *Максимальная чувствительность слуха у людей располагается в области от 500 до 4000 Гц.* В этих границах воспринимается звук, имеющий чрезвычайно малую энергию. В диапазоне этих частот располагается область звукового восприятия человеческой речи.
- **Чувствительность** *к звуковым частотам ниже 500 Гц прогрессивно снижается.* Это предохраняет человека от возможного постоянного ощущения низкочастотных колебаний и шумов, производимых собственным телом.

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ОРИЕНТАЦИЯ

Пространственная ориентация тела в покое и движении в значительной степени обеспечивается рефлекторной активностью, берущей начало в вестибулярном аппарате внутреннего уха.

Вестибулярный аппарат

Вестибулярный (преддверный) аппарат, или орган равновесия (см. рис. 11-1), расположен в каменистой части височной кости и состоит из костного и перепончатого лабиринтов. Костный лабиринт — система полукружных протоков (*canales semicirculares*); сообщающаяся с ними полость — преддверие (*vestibulum*). **Перепончатый лабиринт** — система тонкостенных трубок и мешочков, расположенная внутри костного лабиринта. В костных ампулах перепончатые каналы расширяются. В каждом ампулярном расширении полукружного канала находятся **гребешки** (*crista ampullaris*). В преддверии перепончатого лабиринта образуются две сообщающиеся между собой полости: **маточка**, в которую открываются перепончатые полукружные каналы, и **мешочек**. Чувствительные области этих полостей — **пятна**. Перепончатые полукружные каналы, маточка и мешочек заполнены эндолимфой и сообщаются с улиткой, а также с расположенным в полости черепа эндолимфатическим мешком. Гребешки и пятна — воспринимающие области вестибулярного органа — содержат рецепторные волосковые клетки. В полукружных каналах происходит регистрация вращательных движений (*угловое ускорение*), в маточке и мешочке — *линейное ускорение*.

- **Чувствительные пятна и гребешки** (рис. 11-6). В эпителии пятен и гребешков находятся чувствительные волосковые и поддерживающие клетки. Эпителий пятен покрыт студенистой отолитовой мембраной, содержащей отолиты — кристаллы карбоната кальция. Эпителий гребешков окружён желеобразным прозрачным куполом (рис. 11-6, А и 11-6, Б), легко смещающимся при движениях эндолимфы.
- **Волосковые клетки** (см. рис. 11-6) находятся в гребешках каждой ампулы полукружных каналов и в пятнах мешочков преддверия. Волосковые рецепторные клетки в апикальной части содержат 40–110 неподвижных волосков (*стереоцилии*) и одну подвижную ресничку (*киноцилия*), расположенную на пери-

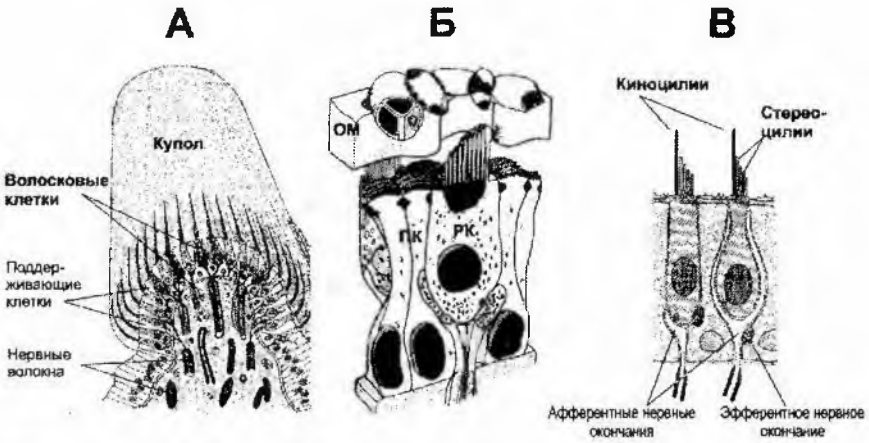


Рис. 11-6. Рецепторная область органа равновесия. Вертикальные срезы через гребешок (А) и пятна (Б, В). ОМ — отолитовая мембрана, О — отолиты, ПК — поддерживающая клетка, РК — рецепторная клетка.

ферии пучка стереоцилий. Самые длинные стереоцилии находятся вблизи киноцилии, а длина остальных уменьшается по мере удаления от киноцилии. Волосковые клетки чувствительны к направлению действия стимула (**дирекционная чувствительность**, рис. 11-7, А). При направлении раздражающего воздействия от стереоцилий к киноцилии волосковая клетка возбуждается (происходит деполяризация). При противоположном направлении стимула происходит угнетение ответа (гиперполяризация).

Стимуляция полукружных каналов

Рецепторы полукружных каналов воспринимают ускорение вращения, т.е. углового ускорения (рис. 11-7). В состоянии покоя наблюдается баланс частоты нервных импульсов от ампул обеих сторон головы. Углового ускорения порядка 0,5° в секунду достаточно для смещения купола и сгибания ресничек. Угловое ускорение регистрируется благодаря инерции эндолимфы. При повороте головы эндолимфа остаётся в прежнем положении, а свободный конец купола отклоняется в сторону, противоположную повороту. Перемещение купола сгибает киноцилию и стереоцилии, внедрённые в желеобразную структуру купола. Наклон стереоцилий по

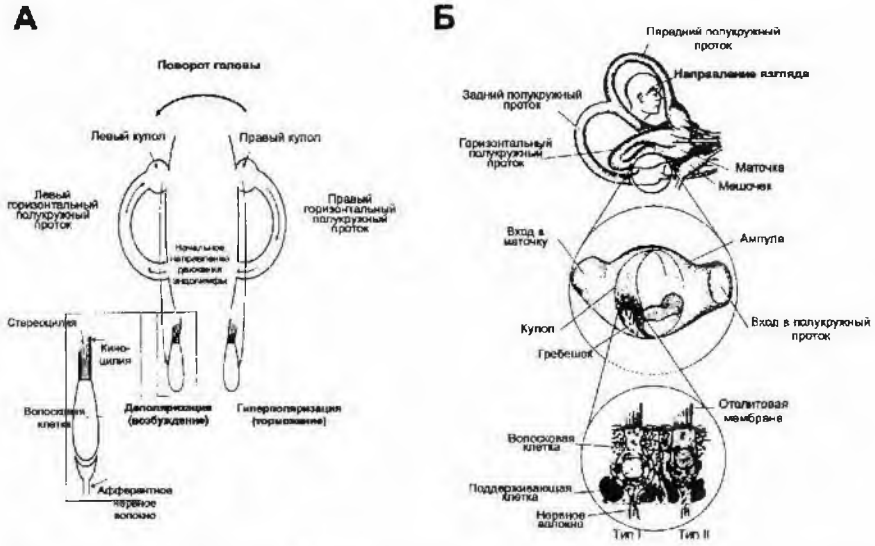


Рис. 11-7. Физиология регистрации углового ускорения. А — различная реакция волосковых клеток в гребешках ампул левого и правого горизонтальных полукружных каналов при повороте головы; Б — последовательно увеличивающиеся изображения воспринимающих структур гребешка.

направлению к киноцилии вызывает деполяризацию и возбуждение; противоположное направление наклона приводит к гиперполяризации и торможению. При возбуждении в волосковых клетках генерируется рецепторный потенциал и происходит выброс ацетилхолина, который и активирует афферентные окончания вестибулярного нерва.

Реакции организма, вызванные стимуляцией полукружных каналов. Стимуляция полукружных каналов вызывает субъективные ощущения в виде головокружения, тошноты и других реакций, связанных с возбуждением вегетативной нервной системы. К этому добавляются объективные проявления в виде изменения тонуса глазных мышц (нистагм) и тонуса антигравитационных мышц (реакция падения).

- **Головокружение** является ощущением вращения и может вызвать нарушение равновесия и падение. Направление ощущения вращения зависит от того, какой полукружный канал был стимулирован. В каждом случае головокружение ориентиро-

вано в направлении, противоположном смещению эндолимфы. Во время вращения ощущение головокружения направлено в сторону вращения. Ощущение, испытываемое после прекращения вращения, направлено в сторону, противоположную реальному вращению. В результате головокружения возникают вегетативные реакции: *тошнота*, *рвота*, *бледность*, *потоотделение*, а при интенсивной стимуляции полукружных каналов возможно резкое падение АД (*коллапс*).

- **Нистагм и нарушения мышечного тонуса**. Стимуляция полукружных каналов вызывает изменения мышечного тонуса, проявляющиеся в нистагме, нарушении координаторных проб и реакции падения.
  - ✧ **Нистагм** — ритмические подёргивания глаза, состоящие из медленных и быстрых движений. *Медленные движения* всегда направлены в сторону движения эндолимфы и являются рефлекторной реакцией. Рефлекс возникает в гребешках полукружных каналов, импульсы поступают к вестибулярным ядрам ствола мозга и оттуда переключаются к мышцам глаза. *Быстрые движения* определяются направлением нистагма; они возникают в результате активности ЦНС (как часть вестибулярного рефлекса из ретикулярной формации в ствол мозга). Вращение в горизонтальной плоскости вызывает горизонтальный нистагм, вращение в сагиттальной плоскости — вертикальный нистагм, во фронтальной плоскости — вращательный нистагм.
  - ✧ **Выпрямительный рефлекс**. Нарушение указательной пробы и реакция падения являются результатом изменений тонуса антигравитационных мышц. Тонус мышц-разгибателей усиливается на стороне тела, куда направлено смещение эндолимфы, и ослабевает на противоположной стороне. Так, если силы гравитации направлены на правую стопу, то голова и тело человека отклоняются вправо, смещая эндолимфу влево. Возникший рефлекс немедленно вызовет разгибание правой ноги и руки и сгибание левой руки и ноги, сопровождаемое отклонением глаз влево. Эти движения являются защитным выпрямительным рефлексом.

Стимуляция маточки и мешочка

- **Статическое равновесие**. Пятно маточки, лежащее горизонтально на нижней её поверхности, реагирует на линейное ускорение в горизонтальном направлении (например, в положении лёжа); пятно мешочка, расположенное вертикально на боковой поверхности мешочка (см. рис. 11-7, Б), определяет линейное ускорение в вертикальном направлении (например, в положении стоя). Наклон головы смещает мешочек и маточку на какой-то угол между горизонтальным и вертикальным положением. Сила тяжести отолитов двигает отолитовую мембрану по отношению к поверхности сенсорного эпителия. Цилии, внедрённые в отолитовую мембрану, сгибаются под влиянием отолитовой мембраны, скользящей вдоль них. Если цилии сгибаются в сторону киноцилии, то увеличивается импульсная активность, если в другую сторону от киноцилии, то импульсная активность уменьшается. Таким образом, функцией мешочка и маточки является поддержание статического равновесия и ориентация головы по отношению к направлению силы тяжести.
- **Равновесие во время линейного ускорения**. Пятна маточки и мешочка участвуют также в определении линейного ускорения. Когда человек неожиданно получает толчок вперёд (ускорение), то отолитовая мембрана, имеющая инерционность намного больше, чем окружающая жидкость, смещается назад на цилии волосковой клетки. Вследствие этого в нервную систему сигнал поступает о нарушении равновесия тела, и человек чувствует, что он падает назад. Автоматически человек наклоняется вперёд до тех пор, пока это движение не вызовет такое же ощущение падения вперёд, потому что отолитовая мембрана под влиянием ускорения возвращается на своё место. В этой точке нервная система определяет состояние подходящего равновесия и прекращает наклон тела вперёд. Следовательно, пятна управляют поддержанием равновесия во время линейного ускорения.

Проекционные пути вестибулярного аппарата

Вестибулярная ветвь VIII черепного нерва образована отростками примерно 19 тыс. биполярных нейронов, составляющих

чувствительный ганглий. Периферические отростки этих нейронов подходят к волосковым клеткам каждого полукружного канала, маточки и мешочка, а центральные отростки направляются в вестибулярные ядра продолговатого мозга (рис. 11-8, А). Аксоны нервных клеток второго порядка связаны со спинным мозгом (преддверно-спинномозговой путь, оливоспинномозговой путь) и поднимаются в составе медиальных продольных пучков к двигательным ядрам черепных нервов, осуществляющих контроль за движениями глаза. Имеется также путь, проводящий импульсы от вестибулярных рецепторов через таламус к коре больших полушарий мозга.

Вестибулярный аппарат является частью мультимодальной системы (см. рис. 11-8, Б), включающей зрительные и соматические рецепторы, которые посылают сигналы к вестибулярным ядрам либо непосредственно, либо через вестибулярные ядра мозжечка или ретикулярную формацию. Входящие сигналы интегрируются в вестибулярных ядрах, и выходящие команды воздействуют на глазодвигательные и спинальные системы моторного контроля. На рис. 11-8, Б видна центральная и координирующая роль ве-

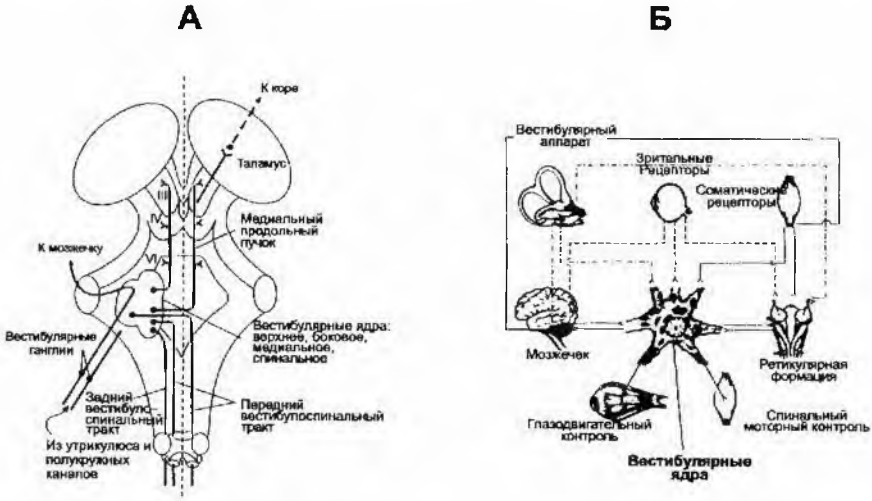


Рис. 11-8. Восходящие пути вестибулярного аппарата, вид сзади. Мозжечок и кора больших полушарий удалены (А); мультимодальная система пространственной ориентации тела (Б).

стибулярных ядер, соединённых прямыми и обратными связями с основными рецепторными и центральными системами пространственной координации.

Обобщение главы

Звуковые волны поступают в наружное ухо и проводятся в среднее ухо, где они передаются косточкам среднего уха и достигают внутреннего уха.

Передача звука через среднее ухо усиливается в степени, необходимой для чёткого его восприятия; в то же время его защитные механизмы предохраняют внутреннее ухо от повреждений, вызываемых громкими звуками.

Звуковые волны проходят к улитке через овальное окно и движутся вдоль основной мембраны, где их энергия превращается в нервные сигналы кортиева органа.

Колебания основной мембраны вызывают деформацию волосковых клеток, окончательных преобразователей звука. Различные участки вдоль основной мембраны чувствительны к различным частотам звуковых волн.

Вестибулярный аппарат воспринимает положения головы, и её движения регистрируются минимальными отклонениями его сенсорных структур.

Глава 12

ОБОНЯНИЕ И ВКУС

Обоняние и вкус относятся к висцеральным чувствам, поскольку они в значительной степени связаны с функцией пищеварения (например, ароматы пищи обычно сочетаются с её вкусом) и дыхания. Воспринимающие структуры органов обоняния и вкуса — хеморецепторы, они возбуждаются молекулами вкусовых веществ и одорантами.

Обоняние

Обонятельные пути начинаются от рецепторных клеток слизистой оболочки обонятельной области и проецируются в обонятельный мозг, они не имеют ни переключения в таламусе, ни прямого представительства в коре больших полушарий.

Обонятельная слизистая оболочка

Воспринимающие обонятельные структуры (периферическая часть обонятельного анализатора, орган обоняния) образуют в слизистой оболочке носа специализированную область — парную обонятельную выстилку (обонятельное поле), расположенную под решётчатой пластинкой. Суммарная площадь обонятельного поля (обонятельного эпителия) около 5 $см^2$.

Обонятельный эпителий (рис. 12-1) содержит опорные эпителиальные клетки и 10—20 млн расположенных между ними рецепторных обонятельных клеток — биполярных обонятельных нейронов. Короткий и толстый дендрит (периферический отросток, направленный к поверхности обонятельной выстилки) каждого рецепторного нейрона имеет расширенный конец — обонятельную булаву. От булавы отходит 8—40 тонких обонятельных волосков — ресничек. Именно в эти погружённые в слизь волоски «вмонтированы» обонятельные молекулярные рецепторы. От ба-

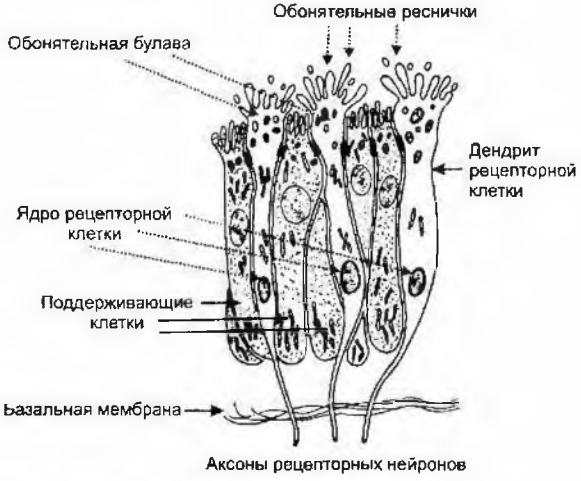


Рис. 12-1. Строение обонятельного эпителия.

зальной части рецепторного нейрона отходит его центральный отросток — аксон. Пучки этих аксонов в виде обонятельных нитей (*fila olfactoria*) пронизывают подэпителиальную соединительную ткань, костную решётчатую пластинку и входят в обонятельные луковицы. Под эпителием и в самой эпителиальной выстилке расположено множество обонятельных (боуменовых) желёз. Секретируемая ими слизь покрывает поверхность обонятельной выстилки. Слизь содержит воду, гликозаминогликаны, АТ, связывающие молекулы одорантов белки, ферменты и полностью обновляется в течение 10 мин.

Втягивание воздуха. Область, содержащая обонятельные рецепторы, плохо вентилируется. Обычно воздух спокойно движется над носовыми раковинами во время каждого дыхательного движения. Количество воздуха, достигающего обонятельной области, заметно возрастает при интенсивном втягивании воздуха (принюхивание). Это происходит за счёт сокращения нижней части ноздрей, прижимающихся ближе к носовой перегородке и помогающих отклонять струю воздуха вверх. Втягивание воздуха — полурефлекторный акт, возникающий в случаях, когда внимание привлечено новым запахом.

Болевые рецепторы. В обонятельной слизистой оболочке расположено много свободных нервных окончаний, имеющихся в волокнах тройничного нерва. Эти ноцирецепторы стимулируются раздражающими веществами, и этот раздражающий компонент — часть характеристики «запаха» ряда веществ (аммиак, хлорная известь и др.). Другими словами, эти рецепторы боли ответственны за чиханье, слёзы, задержку дыхания и другие рефлексы, вызванные раздражением слизистой оболочки носа.

Восходящие пути и обонятельный мозг

Обонятельные нервы (пучки аксонов рецепторных обонятельных клеток) в виде 18—20 тонких ветвей вступают в обонятельную луковицу. Последняя переходит в обонятельный тракт, заканчивающийся в первичных обонятельных центрах (обонятельный треугольник, переднее продырявленное вещество, прозрачная перегородка). От первичных обонятельных центров сигналы направляются к корковым центрам обоняния своей (ипсилатеральной) и противоположной (контралатеральной) стороны — к извилине гиппокампа и крючку.

Обонятельный мозг (*rhinencephalon*) образуют обонятельная луковица, обонятельный тракт, обонятельный треугольник, переднее продырявленное вещество, гиппокампова борозда, зубчатая извилина и ряд прилежащих структур.

Обонятельная луковица

В обонятельной луковице (рис. 12-2) аксоны рецепторных клеток образуют синапсы с дендритами митральных и пучковых клеток, формируя характерные комплексы — обонятельные клубочки. В каждый клубочек входит (конвергирует) в среднем 25 000 аксонов рецепторных клеток, но не любых, а только тех, что имеют идентичные обонятельные рецепторы. В каждом обонятельном клубочке с аксонами рецепторных клеток контактируют дендриты примерно 25 митральных и 60 пучковых клеток. В следующем слое обонятельной луковицы дендриты митральных, зернистых и пучковых клеток образуют реципрокные синапсы. Эти синаптические связи осуществляют контроль за исходящей из обонятельной луковицы информацией, вероятно, закодированной в спектрах ПД.

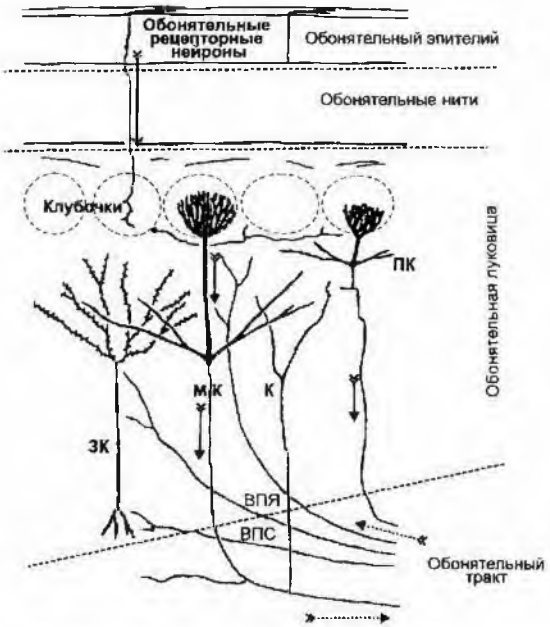


Рис. 12-2. Архитектоника нейронов и связей в обонятельной луковице. ПК — пучковая клетка, МК — митральная клетка с возвратными коллатералями (К), ЗК — зернистая клетка, ВПЯ — нисходящие в обонятельную луковицу нервные волокна из переднего обонятельного ядра, ВПС — комиссуральные нервные волокна передней спайки мозолистого тела (*commissura anterior*). Прерывистые линии — границы между анатомическими структурами.

Одоранты

Молекулы, создающие запахи (одоранты), исчисляются миллионами. Они имеют небольшие размеры и содержат от 3–4 до 18–20 атомов углерода. Молекулы однородного химического состава, но с неодинаковой конфигурацией обладают различным запахом. Принято различать следующие основные запахи: *мятный*, *едкий*, *гнилостный*, *эфирный*, *мускусный*, *камфорный* и *цветочный*. В реальной жизни человек встречается со смесями запахов. Обонятельные рецепторы контактно реагируют только на вещества, растворённые в тонком слое слизи на поверхности обонятельного эпителия. У порогов восприятия разных одорантов значителен

диапазон величин — от 5,8 мг в литре воздуха (этиловый эфир) до 0,5 нг/л (метилмеркаптан). Это значит, что чувствительность различается в 10 млн раз. Человек различает от 2000 до 4000 тыс. различных запахов, но хуже регистрирует их концентрацию (чтобы обнаружилась разница, концентрация пахучего вещества должна измениться не менее чем на 30%).

Регистрация и преобразование обонятельного сигнала

Рецепторные клетки обонятельной выстилки регистрируют небольшое количество первичных запахов, но их комбинации формируют ощущение многих и многих воспринимаемых запахов. Возникает вопрос: каким образом обонятельная система может различать множество различных запахов? Варианты ответа таковы: или рецепторные обонятельные нейроны имеют множество различных молекулярных рецепторов (в том числе и каждый нейрон), или/и они содержат один или несколько типов молекулярных обонятельных рецепторов, но посылают в ЦНС различные спектры ПД. Наконец, ощущение конкретного запаха может формироваться в зависимости от фиксированных связей между нервными клетками обонятельной системы.

Обонятельные рецепторные белки кодируют гены, расположенные практически во всех хромосомах, кроме аутосомы 20 и половой хромосомы Y. В геноме человека идентифицировано более 900 генов, кодирующих белки обонятельных рецепторов, что практически равно одной тридцатой всего генома. Эти белки относятся к семейству связанных с G-белком рецепторов.

Последовательность событий при регистрации обонятельного сигнала (рис. 12-3) можно представить следующим образом: взаимодействие пахучего вещества с белком-рецептором в плазмолемме обонятельных волосков → активация G-белка → повышение активности аденилатциклазы → увеличение уровня цАМФ → активация цАМФ-зависимых воротных катионных каналов → деполяризация рецепторных нейронов → генерация ПД и его проведение по аксону.

Механизмы адаптации. Адаптация к обонятельному сигналу на уровне рецепторных нейронов (регуляция чувствительности к обонятельному сигналу) происходит достаточно быстро (50% в течение 1 с). Некоторые механизмы такой быстрой адаптации известны и осуществляются при помощи внутриклеточных вторых

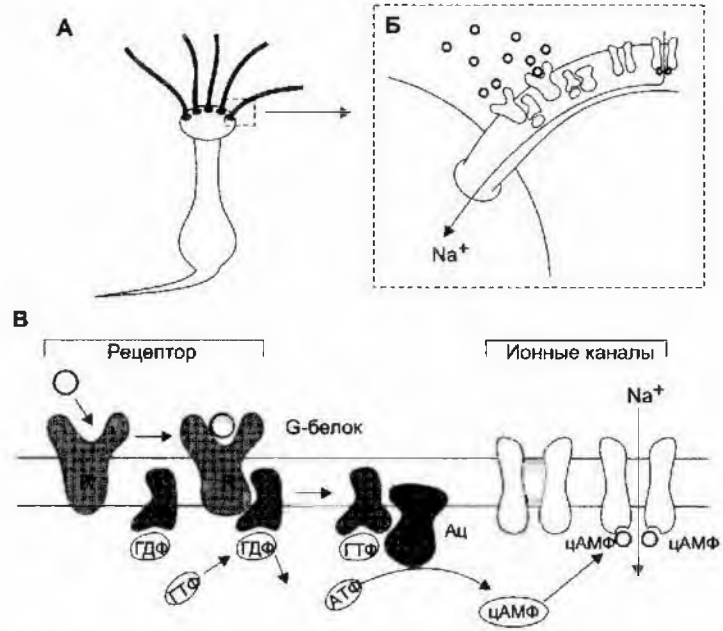


Рис. 12-3. Трансформация сигнала в обонятельном рецепторе. А — рецепторный обонятельный нейрон; Б — вход Na^+ в клетку; В — пахучие молекулы соединяются с рецептором (R). Рецептор активирует G-белок (G), G-белок активирует аденилатциклазу (Ац), образующийся цАМФ открывает Na^+-каналы.

посредников и β-аррестинов — веществ, десенситизирующих адренорецепторы и тормозящих функцию рецепторов, которые связаны с G-белками.

Центральные механизмы

Пребывание в условиях воздействия даже очень неприятного запаха уменьшает и может полностью подавить восприятие запаха. Этот феномен — результат быстрой адаптации или десенситизации на уровне рецепторных нейронов (см. выше). При этом порог для других запахов не изменяется. В центральных обонятельных структурах также существует чёткий контроль обонятельной афферентной импульсации. Так, возбуждение нервных клеток, вызванное афферентной импульсацией, сменяется последующим торможением электрической активности нейронов, что и объясняет суще-

ствование ритмической активности в обонятельной коре. Пример, демонстрирующий центральную регуляцию потоков импульсов от обонятельной луковицы, приведён выше. Обонятельная импульсация направляется в лимбическую систему (здесь осуществляется подсознательное восприятие обоняния), к передним обонятельным ядрам, миндалевидному телу (формирование эмоционального ответа на обонятельные стимулы) и обонятельной борозде (формирование так называемой обонятельной памяти).

Обоняние, половое поведение и память. Между запахом и половой функцией у многих видов животных существует тесная взаимосвязь [скорее всего, реализуемая через сошниково-носовой (вомероназальный) орган Якобсона — участок слизистой оболочки носовых ходов, аналогичный обонятельной выстилке], а использование духов даёт достаточные основания считать, что подобная взаимосвязь существует и у людей (орган Якобсона у человека отсутствует). Обоняние у женщин развито сильнее, и оно обостряется ещё больше в период овуляции. Запах и (в меньшей степени) вкус обладают уникальной способностью оживлять воспоминания, заложенные в долговременной памяти. Этот факт отмечен писателями и экспериментально доказан психологами.

Комбинаторное кодирование. Эта концепция подразумевает, что каждый из миллионов отдельных запахов (одорантов) имеет уникальный код; кодирование происходит на уровне органа обоняния, а декодирование — в обонятельных центрах.

Вкус

Рецепторы вкуса — контактные, а пути проведения от них проходят через ствол мозга к таламусу и проецируются вдоль постцентральной извилины. Периферическая часть вкусового анализатора — *вкусовые почки* — расположена в слизистой оболочке полости рта, переднего отдела глотки, пищевода и гортани. Основная масса вкусовых почек (>90% их общего количества — до 10 000) находится в хемочувствительных сосочках языка (рис. 12-4) — листовидных, грибовидных и желобоватых.

Вкусовые почки (вкусовые луковицы) — тельца яйцевидной формы со средним размером 50—70 мкм, состоят из клеток различных типов. На верхушечной (апикальной) части большинства клеток расположены микроворсинки — вкусовые волоски, занимаю-

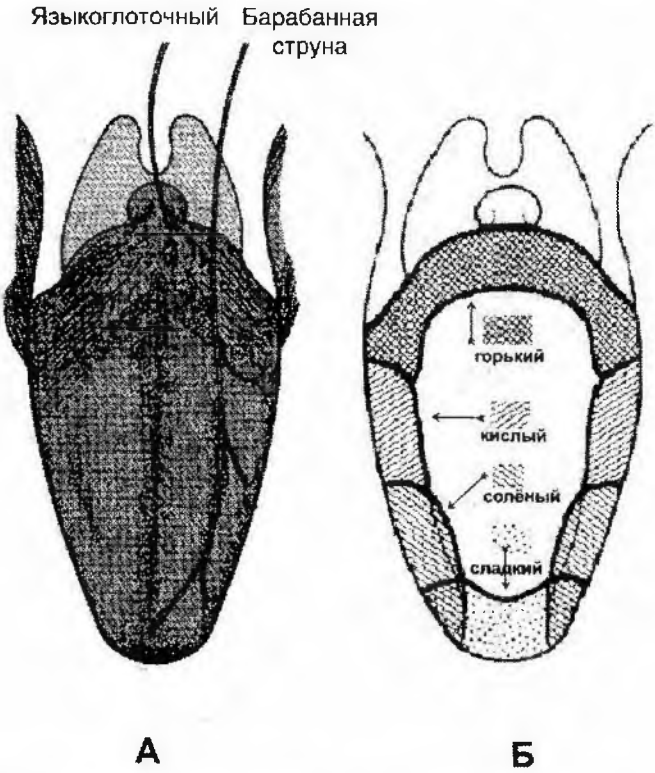


Рис. 12-4. Вкусовые области языка. А — иннервация языка; Б — вкусовые зоны языка. Вкус сладкого регистрируется преимущественно на кончике языка, солёного — ближе к кончику языка, кислого — на боковых сторонах языка, горького — в задней части языка и в мягком нёбе.

щие вкусовой канал, который открывает на поверхность эпителия вкусовой порой. В микроворсинки «вмонтированы» рецепторные вкусовые белки. В базальной части вкусовой луковицы рецепторные клетки образуют синапсы с терминальными разветвлениями периферических отростков первичных чувствительных нейронов. Каждая вкусовая почка иннервирована примерно 59 нервными волокнами, а каждый чувствительный нейрон получает сигналы примерно от пяти вкусовых луковиц.

Восходящие пути вкусовой чувствительности состоят из трёх нейронов: 1) первичного чувствительного нейрона; 2) нервной клетки



Рис. 12-5. Восходящие пути вкусовой чувствительности. Часть аксонов одиночного пути направляется к верхнему и нижнему слюнным ядрам, что обеспечивает выполнение некоторых рефлексов, связанных со слюноотделением.

ядра одиночного пути (одиночное ядро, *nucleus tractus solitarius*); 3) нейрона вентромедиального ядра таламуса (рис. 12-5).

Основные вкусы. Человек различает четыре первичных вкуса (*сладкий*, *кислый*, *горький* и *солёный*), а также «умами» (от японского «*изысканный*», вкус глутамата натрия). Существуют карты топографической привязанности преимущественного восприятия основных вкусов (см. рис. 12-4, А), но необходимо иметь в виду, что такие карты действительны только для низких концентраций тестируемых вкусовых веществ. Так, при низких концентрациях деполяризуются и формируют рецепторный (генераторный) потенциал лишь отдельные вкусовые клетки. Некоторые вкусовые клетки и вкусовые луковицы отвечают преимущественно на горькие стимулы, в то время как другие — на сладкие, кислые или солёные. Часть вкусовых клеток и луковицы в целом отвечают на две или три, а иные даже на все вкусовые модальности. Если же концентрация вкусовых веществ увеличивается, происходит воз-

буждение практически всех вкусовых луковиц самой различной локализации.

Классы вкусовых веществ и основные вкусы

Существует некоторая связь между ионами и молекулами вкусовых веществ и вызываемыми ими первичными вкусовыми ощущениями сладкого, кислого, горького и солёного.

- Ощущение *кислого* создают кислоты. Интенсивность ощущения пропорциональна логарифму концентрации водородных ионов (H^+).
- Ощущение *солёного* вкуса формируется при воздействии катионов ионизированных солей.
- Ощущение *сладкого* вызывают сахара, гликоли, спирты, альдегиды и некоторые другие вещества органической природы. Сахароза, мальтоза, лактоза и глюкоза — типичные примеры. Однако существует большой круг веществ иной природы (белок мореллин, искусственные подсластители — сахарин, аспартам и цикламат, а также хлороформ, соли бериллия), вызывающих ощущение сладкого, причём в некоторых случаях в концентрациях, которые в десятки и сотни тысяч раз меньше, чем у классической глюкозы.
- Ощущение *горького* характерно для длинноцепочечных азотсодержащих органических соединений и алкалоидов (например, хинина, кофеина, никотина, стрихнина), а также для некоторых неорганических соединений (соли магния, кальция, аммония).

Вкусовой порог. Наиболее значительные различия наблюдаются между веществами, создающими ощущение горького и всех остальных первичных вкусов. Так, ощущение солёного возникает при воздействии вещества в концентрации 0,01 М, а наличие хинина можно выявить при его концентрации, которая в миллион раз меньше. Пороги вкусовой чувствительности у людей заметно различаются. Значительное влияние на чувствительность оказывает состояние организма (например, стресс, беременность, голодание). Часто наблюдают «вкусовую слепоту» (классический пример — производные тиомочевины, например фенилтиокарбамид, наличие которого не чувствует каждый пятый). Способность человека различать интенсивность вкусовых ощущений сравнительно груба. Так, 20% раствор сахара ощущается как максимально слад-

кий, 10% раствор поваренной соли — как максимально солёный и т.д.

Адаптация к воздействию вкусового вещества развивается медленно (минуты) и пропорциональна его концентрации. Адаптация к сладкому и солёному развивается быстрее, чем к горькому и кислому.

Механизмы возбуждения вкусовых клеток

Последовательность событий между воздействием вкусового вещества на вкусовые рецепторные клетки и генерацией ПД в периферических нервных отростках первичного чувствительного нейрона в общем виде можно представить следующим образом:

вкусовое вещество → молекулярный вкусовой рецептор вкусовых волосков → вторые посредники → деполяризация клеточной мембраны и генерация рецепторного потенциала → поступление Ca^{2+} в цитоплазму из межклеточного пространства и/или внутриклеточных кальциевых депо → экзоцитоз синаптических пузырьков из базальной части клетки → постсинаптический потенциал → генерация ПД.

Промежуточные и финальные этапы процесса (от деполяризации клеточной мембраны до генерации ПД в чувствительных нервных волокнах) практически одинаковы для всех вкусовых клеток. В то же время начальные этапы значительно различаются при воздействии веществ, вызывающих формирование различных первичных вкусов. Более того, отдельные этапы процесса восприятия отсутствуют или даже не известны. Ниже рассмотрены последовательные этапы хемовосприятия и электрогенеза, происходящие в рецепторных вкусовых клетках при формировании разных вкусовых ощущений.

- **Солёное**. Основное действующее начало — Na^+. Молекулярный рецептор не обнаружен. В клеточной мембране вкусовой клетки имеются многочисленные ионные каналы, в том числе селективные натриевые (чувствительные к амилориду) и потенциалзависимые кальциевые каналы. При воздействии ионизированных солей, т.е. при увеличении содержания внеклеточного Na^+, этот катион входит в рецепторную клетку через натриевые каналы. Результат увеличения внутриклеточной концентрации Na^+ — деполяризация клеточной мембраны

(появление рецепторного потенциала). Следствие деполяризации клеточной мембраны — активация кальциевых каналов, вход в цитоплазму рецепторной клетки внеклеточного Ca^{2+}, который и запускает слияние синаптических пузырьков с пресинаптической мембраной и дальнейшие события по приведённой выше схеме.

- **Кислое**. Действующее начало — протоны (H^+). Молекулярный рецептор не обнаружен. В клеточной мембране вкусовой клетки имеются многочисленные амилоридчувствительные натриевые каналы и K^+-селективные каналы. Протоны H^+ входят в клетку через натриевые каналы (что вызывает деполяризацию клеточной мембраны) и одновременно блокируют калиевые каналы (что усиливает степень деполяризации мембраны). Дальнейшие события развиваются по приведённой выше схеме.
- **Сладкое** на примере глюкозы как действующего начала. В мембрану вкусовой клетки (особенно в мембрану вкусовых волосков) «вмонтированы» молекулярные вкусовые рецепторы, регистрирующие наличие молекул сладкого. Эти рецепторы относятся к связанным с G-белком рецепторам. Взаимодействие глюкозы с белком-рецептором активирует G-белок; повышается активность аденилатциклазы и увеличивается содержание цАМФ, что приводит к блокаде K^+-селективных каналов и деполяризации клеточной мембраны. Дальнейшие события развиваются по приведённой выше схеме.
- **Горькое**. Некоторые молекулы непосредственно блокируют K^+-селективные каналы (в результате происходит деполяризация клеточной мембраны). Другие молекулы горького взаимодействуют с молекулярными вкусовыми рецепторами. В мембрану вкусовой клетки вмонтировано несколько типов таких рецепторов. Эти рецепторы относятся к связанным с G-белком рецепторам. В части G-белков их α-субъединица представлена специфичным для вкусовых клеток гастдуцином. При активации такого G-белка происходит активация фосфодиэстеразы, что влечёт за собой уменьшение внутриклеточной концентрации цАМФ, в итоге приводящее к деполяризации клеточной мембраны, входу Ca^{2+} в клетку и к выбросу содержимого синаптических пузырьков. При взаимодействии молекул горького со вкусовыми рецепторами

другого типа активируется G-белок, что вызывает активацию фосфолипазы С, увеличение внутриклеточной концентрации второго посредника ИТФ, его взаимодействие с мембраной внутриклеточных кальциевых депо, выброс из них Ca^{2+} и т.д.

- **Изысканное**. Действующее начало — глутамат. В мембране вкусовых клеток имеется множество ионотропных рецепторов глутамата (неселективный катионный канал). При взаимодействии глутамата с такими рецепторами в цитоплазму вкусовой клетки входят Na^{+} и Ca^{2+}, что приводит к деполяризации клеточной мембраны. Дальнейшие события развиваются по вышеприведённой схеме.

Обобщение главы

Запах обнаруживается нервными клетками обонятельной слизистой оболочки.

Тысячи различных запахов могут определяться и различаться.

Вкус опосредуется сенсорными эпителиальными клетками во вкусовых луковицах.

Имеется пять фундаментальных вкусовых ощущений: сладкого, горького, солёного, кислого и изысканного.

Глава 13

ДВИГАТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ СПИННОГО МОЗГА

Спинной мозг покрыт мягкой, паутинной и твёрдой мозговой оболочкой, омывается спинномозговой жидкостью и состоит из двух симметричных половин, которые соединены узкой перемычкой, содержащей центральный канал. На поперечном разрезе легкоразличимы лежащее снаружи *белое вещество* и расположенная глубже тёмная масса — *серое вещество*. В спинной мозг входят проходящие в составе задних корешков центральные отростки чувствительных нейронов спинномозговых узлов. В передних рогах находятся мотонейроны, аксоны которых через передние корешки иннервируют скелетные мышцы. Передний и задний корешки соединяются и образуют 31 пару спинномозговых нервов.

ОРГАНИЗАЦИЯ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ

Спинной мозг является интегративной областью для осуществления рефлексов спинного мозга. Каждый сегмент спинного мозга (на уровне каждого нерва) содержит несколько миллионов нервных клеток, в том числе мотонейроны и вставочные нейроны.

- **Мотонейроны**. Различают крупные, или α-мотонейроны, и мелкие, или γ-мотонейроны.

  α-**Мотонейроны** входят в состав медиальных и латеральных ядер передних рогов. Это наиболее крупные клетки спинного мозга. Их аксоны в составе двигательных нервных волокон типа Aα образуют *нервно-мышечные синапсы* с экстрафузальными мышечными волокнами (МВ) скелетной мышцы (см. рис. 6-2) и участвуют в формировании нейромоторных единиц (см. гл. 7). Аксоны α-мотонейронов посылают коллатерали ко вставочным нейронам Реншоу, образующим тормозные синапсы с α-мотонейронами (см. рис. 6-7, 2).

γ-**Мотонейроны** располагаются вместе с α-мотонейронами в передних рогах спинного мозга. Они значительно меньше α-мотонейронов и передают ПД по нервным волокнам Aγ, осуществляя двигательную иннервацию интрафузальных МВ в составе мышечных веретён (см. ниже).

- **Вставочные нейроны** получают информацию от одних нейронов и передают её другим. Аксоны вставочных нейронов участвуют также в образовании проводящих путей. Классические примеры вставочных нейронов — клетки Реншоу и энкефалинергические нервные клетки, модулирующие передачу болевых импульсов (см. рис. 9-6). Количество вставочных нейронов в 30 раз превышает количество мотонейронов. Вставочные нейроны небольшого размера, обладают высокой возбудимостью, часто они спонтанно активны, генерируют импульсы частотой до 1500 Гц, имеют много связей друг с другом, часть из них синаптически контактирует с мотонейронами (рис. 13-1). Особые свойства вставочных нейронов в организации нейронных пулов: дивергенция, конвергенция, повторные разряды, латеральное торможение, торможение через клетки Реншоу — имеют непосредственное отношение к моторным функциям спинного мозга. Только некоторые сигналы, поступающие из спинномозговых нервов, или сигналы из мозга сразу передаются к мотонейронам. Практически все сигналы попадают ко вставочным нейронам, и только после того как они интегрируются в пулах интернейронов с сигналами из других источников, они окончательно конвергируют на мотонейроны.

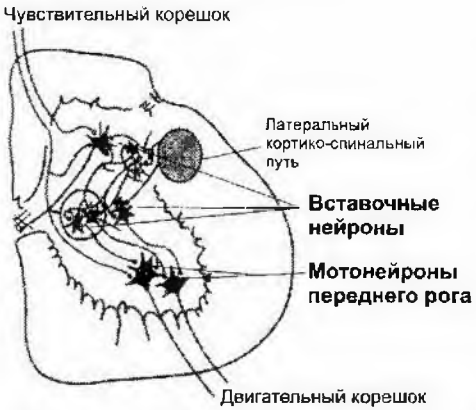


Рис. 13-1. Взаимодействие афферентных, вставочных и моторных нейронов в спинном мозге.

- **Чувствительные нейроны** расположены в спинномозговых узлах, их периферические отростки образуют чувствительные нервные окончания (в том числе в мышцах, сухожилиях и капсуле суставов), а центральные от-

ростки по задним корешкам входят в спинной мозг (см. рис. 13-1). После вхождения в спинной мозг сигналы проходят в двух направлениях. Часть центральных отростков заканчивается почти сразу в сером веществе спинного мозга и вызывает *локальные, сегментарные спинномозговые рефлексы* и другие местные эффекты. Другие отростки передают сигналы к более высоким уровням спинного мозга, мозгового ствола и коре больших полушарий (см. гл. 9).

Проприоцептивная иннервация скелетных мышц

Функцию скелетных мышц контролирует не только импульсация α-мотонейронов, но и сенсорная обратная связь от каждой мышцы к спинному мозгу. Поступающая в спинной мозг сенсорная информация характеризует длину мышцы, её напряжение, темп изменений её длины или напряжения. Эта информация поступает от нервно-мышечных веретён, расположенных в мышечном брюшке, от сухожильных органов Гольджи и чувствительных нервных окончаний в капсуле суставов.

- **Нервно-мышечные веретёна** (рис. 13-2, А) имеют длину от 3 до 10 мм. Их количество в различных мышцах значительно варьирует, но они имеются практически во всех мышцах. Основные элементы мышечного веретена — интрафузальные МВ, нервные волокна и капсула.
- **Сухожильные органы Гольджи** (рис. 13-2, Б) расположены в концевой части сухожилия на границе с мышцей, а также в связках капсулы суставов. Рецептор имеет веретеновидную форму и окружён плотной капсулой. Терминали афферентных миелиновых волокон ветвятся среди пучков спиралевидных коллагеновых волокон, расположенных в заполненном жидкостью пространстве.
- **Чувствительные нервные окончания в капсуле суставов** — важный элемент проприоцептивной системы организма.

ФИЗИОЛОГИЯ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ

Мышечные веретёна

Рецепторная часть нервно-мышечного веретена — его центральная область (см. рис. 13–2, А1 и А2), где отсутствует сократительный аппарат МВ. Как первичные, так и вторичные чувствительные

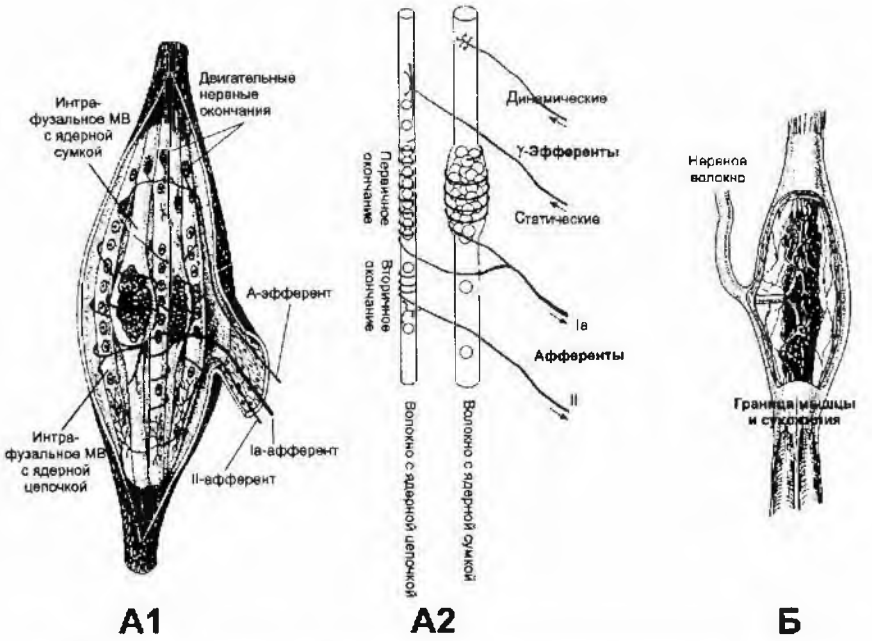


Рис. 13-2. Нервно-мышечное веретено (А), сухожильный орган Гольджи (Б). Интрафузальные МВ с компактным скоплением ядер — *МВ с ядерной сумкой*. В интрафузальных *МВ с ядерной цепочкой* ядра распределены по длине волокна более равномерно (А1). К веретену подходят афферентные и эфферентные нервные волокна. Аннулоспиральные (первичные) сенсорные окончания образованы безмиелиновыми терминалями афферентных I_{α}-волокон в экваториальной зоне интрафузальных МВ обоих типов. Ближе к концам интрафузальных МВ (чаще МВ с ядерной цепочкой) расположены терминали тонких афферентных II-волокон — вторичные окончания. Эфферентные A_{γ}-волокна образуют нервно-мышечные синапсы с интрафузальными МВ в концевой их части. В центральной части каждого интрафузального МВ отсутствует сократительный аппарат, т.е. центральная часть МВ не сокращается, когда сокращаются концы МВ (А2). Рецептор окружён капсулой, через которую проходит миелиновое нервное волокно, образующее терминальное сплетение среди коллагеновых волокон (Б).

нервные окончания этой области возбуждаются при растяжении веретена, т.е. либо при удлинении всей мышцы, либо при сокращении концевых участков интрафузального МВ (за счёт поступающей по γ-эфферентам импульсации). В каждый момент времени

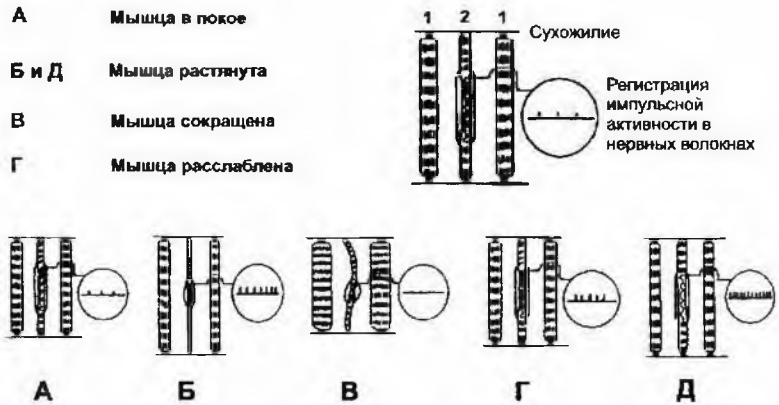


Рис. 13-3. Имульсация от нервно-мышечных веретён в зависимости от различных состояний мышцы и активации гамма-мотонейронов: 1 — экстрафузальное МВ, 2 — интрафузальное МВ и нервно-мышечное веретено. В состояниях Г и Д увеличена импульсация гамма-эфферентов.

различная степень длины мышцы и характер её изменения сказываются на функции мышечных веретён, что видно при регистрации статических и динамических ответов (рис. 13-3).

Статические и динамические ответы

Статические ответы. Медленное растяжение мышечного веретена вызывает появление импульсов, частота которых пропорциональна степени растяжения. Если рецептор остаётся растянутым, то импульсация продолжается несколько минут. Этот эффект — *статический ответ* — связан с активацией интрафузальных МВ типа ядерной цепочки (рис. 13-3, А).

Динамические ответы

- Быстрое растяжение мышечного веретена стимулирует первичные окончания, вызывая ответ, который намного превышает реакцию на стимулы, вызывающие статический ответ (рис. 13-3, Б). Эта стимуляция первичного окончания — *динамический ответ* — свидетельствует о том, что первичное окончание отвечает на быстрое *изменение длины* мышечного веретена. Достаточно в доли секунды и на доли микрометра изменить длину мышечного веретена, чтобы в Iα-волокнах

возник разряд импульсов. В момент, когда прекращает изменяться длина мышечного веретена, частота импульсации возвращается к прежнему уровню, который, однако, меньше, чем при статическом растяжении.

- Укорочение мышечного веретена мгновенно уменьшает частоту импульсов в первичном окончании; если вскоре мышечное веретено вновь укорачивается, то через доли секунды меняется и импульсация в Iα-волокнах (рис. 13-3, В).
- Таким образом, *первичные окончания посылают очень сильные положительные или отрицательные сигналы в спинной мозг с оценкой любых изменений длины и ускорений изменений длины мышечного веретена.*

γ-Контроль статических и динамических ответов. γ-Моторные аксоны, идущие к мышечным веретёнам, подразделяются на два типа — γ-динамичные и γ-статичные (см. рис. 13-2, А2). Разряды γ-динамичных аксонов возбуждают интрафузальные МВ с ядерной сумкой, вызывая значительное увеличение динамического ответа, в то же время статический ответ едва заметен (рис. 13-3, Г). Напротив, стимуляция γ-статичных аксонов, которые возбуждают интрафузальные МВ с ядерной цепочкой, усиливает статический ответ (рис. 13-3, Д), оказывая слабое влияние на динамический ответ.

Рефлексы растяжения

Мышечные веретёна и сухожильные органы Гольджи участвуют в реализации рефлексов на растяжение, возникающих в ответ на резкое растяжение мышцы. При этом возбуждение мышечных рецепторов вызывает рефлекторное сокращение как этой мышцы, так и мышц-синергистов. На рис. 13-4 показаны рефлекторные дуги рефлексов растяжения, как моносинаптического (I), так и полисинаптического (II).

- **Моносинаптическая дуга**. Iα-проприоцептивные нервные волокна, отходящие от мышечного веретена, входят в задний корешок спинного мозга и сразу направляются в передний рог, где и образуют синапсы с α-мотонейронами, посылающими сигналы к мышце.
- **Полисинаптическая дуга** дополнительно включает вставочный нейрон. На рис. 13-4 (II) представлена дуга тормозного рефлекса, возникающего при растяжении сухожильных рецепторов Гольджи.

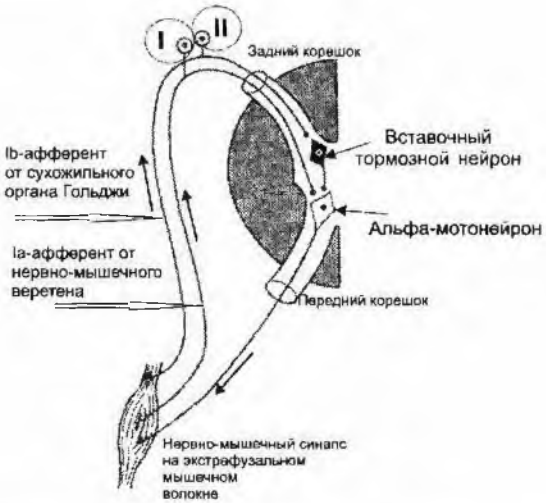


Рис. 13-4. Рефлексы растяжения — моносинаптический (I, от мышечных веретён, приводит к сокращению той же мышцы) **и полисинаптический** (II).

Динамический и статический рефлексы растяжения. Различают динамический и статический компоненты рефлекса растяжения.

- **Динамический рефлекс растяжения** осуществляется при неожиданно быстром удлинении мышцы, что приводит к столь же быстрому сокращению. Очевидно, что *функция рефлекса направлена против неожиданных изменений в длине мышцы, поскольку мышца сокращается, преодолевая растяжение.*
- **Статический рефлекс растяжения**. Динамический рефлекс растяжения совершается в доли секунды. После того как мышца растягивается до её новой длины, следует слабый статический рефлекс растяжения. Его важность состоит в том, что он продолжается в течение всего времени, пока длина мышц изменена. *Следовательно, функция статического рефлекса растяжения также направлена против сил, вызывающих превышение исходной длины мышцы.*

Сигналы, поступающие к скелетным мышцам от спинного мозга, как правило, носят дискретный характер (например, увеличить интенсивность в течение нескольких миллисекунд, изменить уровень интенсивности, уменьшить силу сокращения и т.д.).

То обстоятельство, что в норме даже самые быстрые движения осуществляются плавно, как раз и связано с наличием динамического и статического компонентов рефлексов растяжения. Другими словами, *динамический и статический компоненты рефлекса растяжения — регуляторы плавности сокращений.*

Клиническое значение рефлексов растяжения

В повседневной клинической практике рефлексы растяжения используются, чтобы определить состояние уровня возбуждения, или «тонуса» ЦНС. На рис. 13-5 показаны некоторые рефлексы спинного мозга. Быстрое растяжение мышцы механическим ударом по её сухожилию вызывает сокращение всей мышцы. Например, лёгкий удар по связке надколенника (рис. 13-5, А) вызывает динамический рефлекс растяжения — сокращение мышц бедра и разгибание голени.

Дуга моносинаптического коленного рефлекса такова: мышечные веретёна четырёхглавой мышцы бедра → спинномозговой узел → задние корешки → задние рога III поясничного сегмента → α-мотонейроны передних рогов того же сегмента → экстрафузальные МВ четырёхглавой мышцы бедра. Подобные рефлексы могут возникать почти во всех мышцах тела. Усиление рефлексов растяжения расценивается как повышение облегчающих, активирующих влияний верхних уровней ЦНС. Напротив, депрессия об-

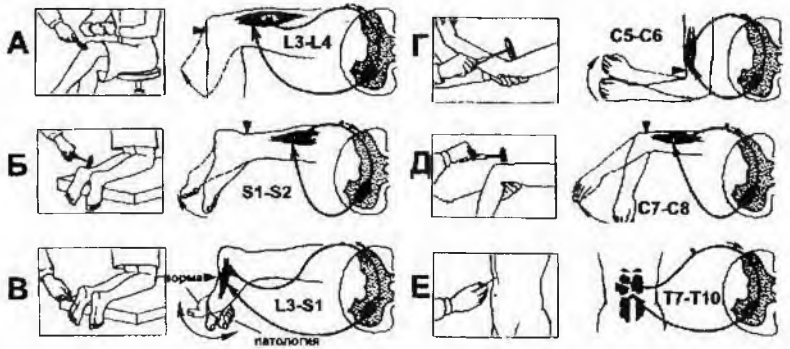


Рис. 13-5. Рефлексы спинного мозга: коленный (А), **ахиллов** (Б), **подошвенный** (рефлекс Бабинского) (В), **сгибательный предплечья** (Г), **разгибательный предплечья** (Д), **брюшной** (Е).

легчающих влияний со стороны ЦНС ослабляет рефлексы растяжения. Эти рефлексы используются, чтобы выявить наличие или отсутствие спастичности мышц. Так, при инсульте или опухоли мозга значительно усиливаются рефлексы растяжения на поражённой стороне тела.

Функции рецепторов Гольджи

Сухожильный орган Гольджи (см. рис. 13-2, Б) регистрирует напряжение, развиваемое МВ в области прикрепления к сухожилию. Таким образом, *мышечные веретёна определяют длину мышцы и изменения её длины*, а *сухожильные органы — мышечное напряжение.* Подобно мышечным веретёнам, сухожильный орган отвечает на быстрое увеличение мышечного напряжения динамической реакцией, а на медленные изменения напряжения — статической реакцией. Сигналы от сухожильного органа идут по миелиновым и быстропроводящим волокнам Iβ. Сигналы поступают в задний рог соответствующего сегмента спинного мозга (см. рис. 13-4, II) и полисинаптически (через тормозной вставочный нейрон) переключаются на α-мотонейроны. Кроме того, информация от сухожильных органов передаётся по спинномозжечковому тракту, а также по другим афферентным путям, идущим к коре больших полушарий.

Аутогенное торможение. Поскольку сухожильный орган Гольджи (в отличие от мышечных веретён) связан с экстрафузальными МВ, он реагирует не только на растяжение, но и на сокращение мышцы. Сильное быстрое растяжение вызывает интенсивное сокращение. В тот момент, когда напряжение, развиваемое мышцей, становится достаточно сильным, сокращение мышцы внезапно прекращается и она расслабляется. Это расслабление в ответ на сильное растяжение — *возвратный рефлекс растяжения, или аутогенное торможение.* Такого же рода тормозное влияние рецептор Гольджи оказывает на мышцу в момент сильного сокращения.

Таким образом, орган Гольджи функционирует как преобразователь в цепи обратной связи, регулируя силу мышечного сокращения.

Полисинаптические рефлексы

- **Сгибательный рефлекс** возникает в ответ на сильные раздражения болевых рецепторов конечности и заключается в сокращении сгибательных мышц и одновременном расслаблении

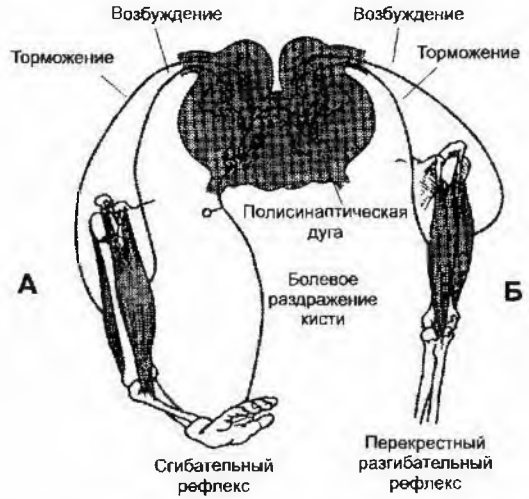


Рис. 13-6. Реципрокное торможение. А — сгибательный рефлекс; Б — перекрестный разгибательный рефлекс.

разгибательных мышц, чтобы удалить конечность от источника раздражения (рис. 13-6). Болевое раздражение какого-либо участка тела также вызывает реакцию ухода от раздражения и носит более общее название — **рефлекс отдёргивания**.

На рис. 13-6, А показаны пути осуществления сгибательного рефлекса в ответ на болевой стимул, приложенный к кисти. Импульсы от болевого раздражения кисти поступают в пул интернейронов, где они взаимодействуют с большим числом вставочных нейронов, активируя несколько нейронных цепей до того, как сигнал достигнет мотонейронов. Необходима активация минимум трёх нейронных цепей:

- ✧ дивергенция импульсов, позволяющая вовлечь различные мышцы в рефлекс отдёргивания;
- ✧ торможение антагонистических мышц — *реципрокное торможение*;
- ✧ следовые разряды после действия стимула.

- **Перекрёстный разгибательный рефлекс**. Возникновение болевого сгибательного рефлекса одной конечности через 200—500 мс вызывает разгибание конечности на противоположной сто-

роне. Это перекрёстный разгибательный рефлекс. Разгибание противоположной конечности направлено на оттягивание тела от источника боли, вызвавшего рефлекс отдёргивания. На рис. 13-6, Б показаны этапы перекрёстного разгибательного рефлекса. Из нейронного пула сгибательного рефлекса сигналы поступают на противоположную сторону спинного мозга и интегрируются здесь со вставочными нейронами, чтобы осуществить реципрокный разгибательный рефлекс.

Реципрокные взаимоотношения — те случаи, когда возбуждение одной группы мышц тормозит другую. Например, рефлекс растяжения одной мышцы часто одновременно тормозит антагонистические мышцы. Это явление — *феномен реципрокного торможения*, а иннервация, осуществляющая эти взаимоотношения, называется *реципрокной иннервацией*. Подобные же отношения существуют между мускулатурой двух сторон тела.

- **Постуральные рефлексы и рефлексы движения**. Постуральные (позотонические, статические) рефлексы обеспечивают поддержание в пространстве определённого положения всего тела или его части (например, конечности). Так, давление на подушечки стопы спинального животного вызывает реакцию вытягивания конечности, направленного против давления. Это *положительная поддерживающая реакция*. Если спинальных животных (с перерезкой шейного отдела спинного мозга ниже уровня C_4) укладывать на бок, они производят ряд некоординированных движений, чтобы восстановить положение стоя. Указанные явления получили название *спинномозговой вращательный рефлекс*. Спинальные животные совершают *ритмические шагательные движения*. Это свидетельствует о том, что на уровне спинного мозга существуют закреплённые нейронные пулы, осуществляющие рефлекторный сложнокоординированный акт ходьбы.

Вегетативные рефлексы спинного мозга

В спинном мозге располагаются двигательные нейроны вегетативной нервной системы. На уровне сегментов спинного мозга возникает множество местных вегетативных рефлексов. К ним относятся:

- расширение сосудов кожи при локальном нагреве;
- потоотделение при нагреве участка кожи;

- кишечно-кишечные рефлексы, контролирующие функцию кишечника;
- перитонеоинтестинальные рефлексы, тормозящие моторику ЖКТ;
- эвакуационные (из мочевого пузыря и толстой кишки) рефлексы.

Масс-рефлекс. В некоторых случаях происходит неожиданная активация множества сегментов спинного мозга. Причинами, вызывающими это явление, служат либо сильное болевое раздражение кожи, либо чрезмерное переполнение жидкостью полых органов (например, перерастяжение мочевого пузыря или кишки). В результате возникает *масс-рефлекс*. Масс-рефлекс проявляется:

- спазмом сгибательных мышц тела;
- полной эвакуацией кишечника и мочевого пузыря;
- подъёмом АД до высоких значений (систолическое давление иногда превышает 200 мм рт.ст.);
- профузным потоотделением на больших участках тела. Рефлекс продолжается несколько минут и заканчивается полным восстановлением функций. В основе механизма масс-рефлекса лежит возникновение реверберирующих цепей, в которых происходит возбуждение нейронов очень многих сегментов спинного мозга.

Обобщение главы

Спинной мозг является источником рефлексов, необходимых для возникновения движений и контроля над ними.

Мотонейроны активируют скелетные мышцы.

Вставочные нейроны интегрируют потоки афферентной импульсации и контролируют межнейронное взаимодействие.

Сенсорная обратная связь из скелетных мышц необходима для точного контроля сокращений.

Рецепторная деятельность мышечных веретён может контролироваться и изменяться.

Глава 14

КОНТРОЛЬ ПОЗЫ И ДВИЖЕНИЙ

Мотонейроны спинного мозга и нейроны двигательных ядер черепных нервов — общий конечный путь к скелетным мышцам. Именно на этих мотонейронах конвергируются сигналы из множества источников. Нервные пути, конвергирующие к мотонейронам, выполняют три взаимосвязанные функции:

- сигнализируют о произвольной активности;
- подготавливают позу тела к устойчивому состоянию, позволяющему двигаться;
- координируют действия различных мышц, содействуя плавным и точным движениям

Программа произвольных движений формируется в структурах мозга, а команды поступают к мышцам по пирамидному пути (корково-спинномозговые, корково-ядерные, корково-ретикулярные и другие нервные волокна). На рис. 14-1 показано взаимодействие основных структур ЦНС в ходе произвольных движений.

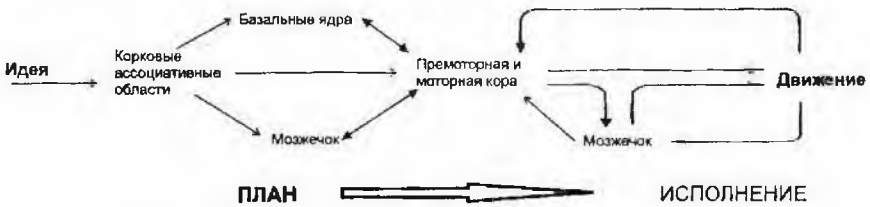


Рис. 14-1. Общая схема контроля над произвольными движениями.

КОРТИКО-СПИНАЛЬНАЯ И КОРТИКО-БУЛЬБАРНАЯ СИСТЕМЫ

Моторная кора

В моторной коре различают первичную моторную кору, а также премоторную и дополнительную моторную области (рис. 14-2, А).

- **Первичная моторная кора**. На рис. 14-2, Б дана грубая топография представительства различных мышц, начиная от мышц лица (вблизи от сильвиевой борозды) и кончая мышцами ноги (область в глубине продольной щели). В первичной моторной коре картированы участки, стимуляция которых вызывает сокращения отдельных мышц, но чаще возбуждаются мышечные группы.
- **Премоторная область** располагается кпереди от первичной моторной коры, её топографическая организация подобна организации первичной коры: наиболее латерально располагаются зоны лица и рта, далее вверх к продольной щели — кисть, рука, туловище и нижние конечности. В премоторной области генерируются сложные спектры движений (например, движения плеча, руки, особенно кисти).

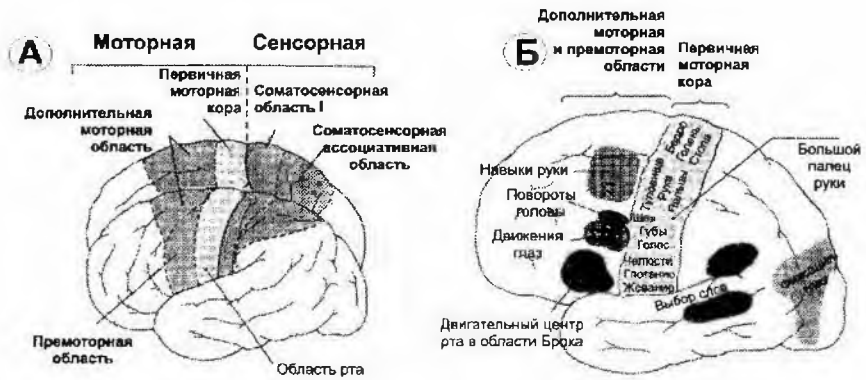


Рис. 14-2. Двигательная кора большого мозга. А — моторная и соматосенсорная функциональные области; Б — в первичной моторной коре представлены сверху вниз (на рисунке) области тела — от стопы до головы; представительство различных мышц в моторной коре и локализация корковых областей, отвечающих за специальные движения.

- **Дополнительная моторная область** располагается в продольной щели и функционирует вместе с премоторной областью, обеспечивая движения, поддерживающие осанку, фиксацию движений различных сегментов тела, позиционные движения головы и глаз и базу для тонкого моторного контроля над кистями рук, осуществляемого премоторной областью и первичной моторной корой.
- **Специализированные области**. На рис. 14-2, Б показано несколько относящихся к двигательной функции специализированных центров (например, центры формирования речи, произвольного движения глаз, вращения головы, целевого движения кисти) коры больших полушарий, впервые обнаруженных нейрохирургами Пенфилдом и Джаспером.
- **Сенсорные входы в моторную кору**. Функции моторной коры контролируются множеством сигналов из соматосенсорной коры, других сенсорных систем (в частности, зрения и слуха) и иных источников. Основные нервные пути, входящие в моторную кору:
  - ✧ афферентные волокна из соматосенсорной области теменной коры, передних отделов фронтальной коры, слуховой и зрительной коры;
  - ✧ афферентные волокна, проходящие через мозолистое тело из противоположного полушария мозга;
  - ✧ соматосенсорные волокна, идущие непосредственно из вентробазальных таламических ядер (тактильные сигналы и сигналы из мышц и суставов);
  - ✧ нервные волокна вентролатерального и вентромедиального ядер таламуса, передающие информацию из мозжечка и базальных ядер;
  - ✧ аксоны внутрипластинчатых ядер таламуса, контролирующие уровень возбудимости нейронов моторной коры.
- **Организация моторной коры**. Моторная кора организована в вертикальные колонки диаметром около 1 мм, в каждой из которых находятся тысячи нейронов, расположенных в шести слоях коры. Отдельная колонка действует как *функциональная единица*, стимулируя группу синергичных мышц и иногда отдельные мышцы.

Пирамидный путь

Значительная часть аксонов, выходящих из моторной коры, образует пирамидный путь (рис. 14-3, А), проходящий по краю внутренней капсулы и образующий пирамиды продолговатого мозга. В каждом пирамидном пути проходит более миллиона нервных волокон, направляющихся к спинному мозгу (корково-спинномозговые волокна) и к глубоким структурам головного мозга (корково-ядерные волокна).

- **Латеральный корково-спинномозговой путь.** В перекрёсте пирамид 80% нервных волокон переходит на другую сторону и об-

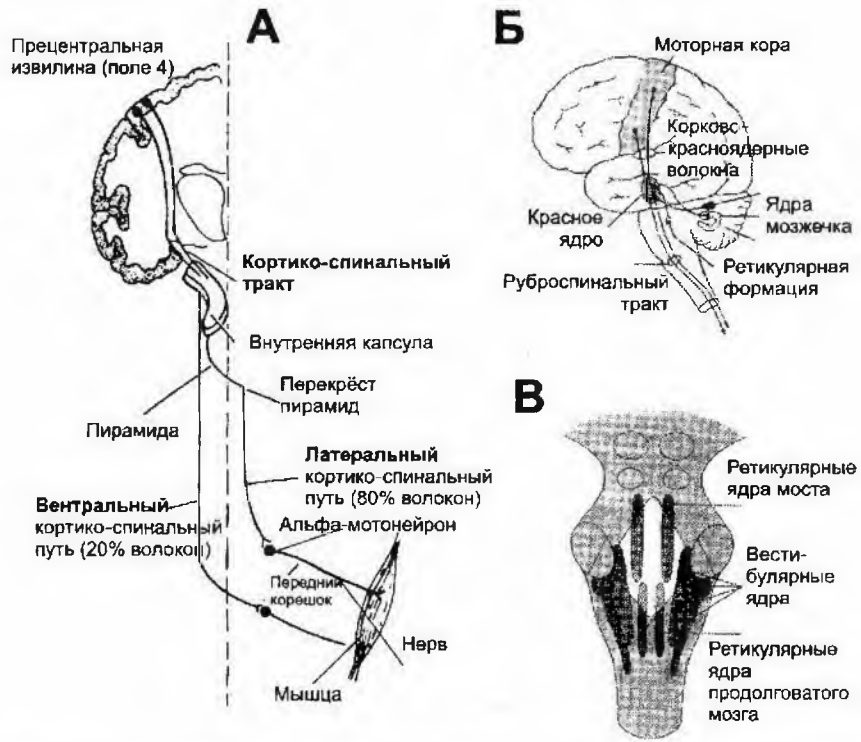


Рис. 14-3. Двигательные пути мозга. А — кортико-спинальный (пирамидный) тракт; Б — корково-красноядерные волокна (кортико-руброспинальный путь) моторного контроля; В — расположение ретикулярных и вестибулярных ядер в стволе мозга.

разует латеральный кортико-спинальный тракт. Волокна этого пути оканчиваются на вставочных нейронах, находящихся в промежуточных областях серого вещества спинного мозга, и на сенсорных релейных (переключательных) нейронах заднего рога. Лишь очень немногие аксоны непосредственно контактируют с α-мотонейронами спинного мозга.

- **Передний корково-спинномозговой путь** содержит около 20% аксонов пирамидного пути. Эти аксоны в пирамидах не переходят на противоположную сторону и спускаются ипсилатерально, но в шейном или в верхнем грудном отделах спинного мозга большинство волокон этого тракта переходит на другую сторону. Эти волокна участвуют в контроле дополнительной моторной области над регулирующими позу движениями.
- **Связи моторной коры с глубокими структурами головного мозга**. От моторной коры отходит большое количество тонких нервных волокон к глубоким структурам мозга и мозгового ствола (корково-ядерные волокна). От этих ядер сигналы по множеству путей поступают к другим ядрам стволовой части мозга, мозжечку и к спинному мозгу, в том числе:
  - ✧ к хвостатому ядру и скорлупе, а от них в мозговой ствол и спинной мозг;
  - ✧ к красному ядру и далее к спинному мозгу (красноядерно-спинномозговой путь);
  - ✧ к ретикулярной формации и вестибулярным ядрам мозгового ствола и далее к спинному мозгу (через бульборетикулоспинномозговые и преддверно-спинномозговые пути) и мозжечку (в составе ретикуломозжечкового и вестибуломозжечкового трактов);
  - ✧ к ядрам моста, откуда мостомозжечковые пути и мосторетикулоспинномозговые пути проводят сигналы к полушариям мозжечка и спинному мозгу;
  - ✧ к ядрам нижней оливы и оттуда по оливомозжечковым волокнам к центральным областям мозжечка;
  - ✧ аксоны гигантских клеток Беца посылают короткие возвратные коллатерали к участкам коры, прилежащим к гигантским пирамидным клеткам. Эти коллатерали оказывают тормозящее влияние на соседние с клетками Беца нейроны в момент разряда гигантских клеток с целью усиления и выделения их сигналов.

Таким образом, для координации мышечной активности базальные ядра, мозговой ствол и мозжечок постоянно получают сигналы из моторной коры и передают их в спинной мозг.

Красное ядро

Красное ядро среднего мозга функционирует во взаимодействии с кортико-спинальным трактом, имея тесные связи с моторной корой (корково-красноядерные волокна), мозжечком, ретикулярной формацией, оливами (рис. 14-3, Б). От гигантских клеток красного ядра отходят аксоны, образующие красноядерно-спинномозговой путь (руброспинальный тракт). Волокна этого пути оканчиваются преимущественно на вставочных нейронах, находящихся в промежуточной зоне серого вещества спинного мозга, но часть аксонов контактирует непосредственно с мотонейронами спинного мозга.

СТВОЛ МОЗГА

Ствол мозга состоит из продолговатого мозга, моста и среднего мозга и содержит двигательные и чувствительные ядра, исполняющие моторные и сенсорные функции для лица и головы таким же образом, которым спинной мозг выполняет эти функции по отношению к шее, туловищу и конечностям. В то же время ствол мозга осуществляет множество специальных функций (в том числе функции контроля дыхания, сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, многих стереотипных движений тела, равновесия, движения глаз) и служит как бы узловой станцией для «командных сигналов» от вышележащих центров. В контроле над движениями тела и его равновесием важную роль играют вестибулярные и ретикулярные ядра ствола мозга.

- **Ретикулярные ядра**. На рис. 14-3, В показано расположение ретикулярных ядер. Их подразделяют на ретикулярные ядра моста и ретикулярные ядра продолговатого мозга. Эти две системы ядер функционируют антагонистически по отношению друг к другу: *ядра моста возбуждают антигравитационные мышцы, ядра продолговатого мозга тормозят их.*
  Возбуждающие и тормозящие ретикулярные ядра — обязательная часть контролирующей системы, которой управляют сигналы из моторной коры; кроме того, эти ядра создают основной уровень тонического сокращения для противостоя-

ния силам гравитации и могут тормозить отдельные группы мышц, чтобы обеспечить другие функции.

- **Вестибулярные ядра** функционально связаны с ретикулярными ядрами моста, возбуждая антигравитационные мышцы. *Латеральные вестибулярные ядра* передают сильные возбуждающие сигналы в латеральный и медиальный преддверно-спинномозговой путь. Без участия вестибулярных ядер ретикулярная система моста значительно ослабляет своё возбуждающее влияние на гравитационную мускулатуру шеи, спины, верхних и нижних конечностей. Специфическая роль вестибулярных ядер заключается в селективном контроле возбуждающих сигналов, поступающих из вестибулярного аппарата к различным антигравитационным мышцам для поддержания равновесия (см. гл. 11).

БАЗАЛЬНЫЕ ЯДРА

Термин «базальные ядра» применяют по отношению к пяти структурам: это хвостатое ядро, скорлупа, субталамическое (подбугорное) ядро, бледный шар и чёрное вещество (рис. 14-4, А). Хвостатое ядро и скорлупу называют иногда полосатым телом.

Базальные ядра и их связи с другими структурами мозга — сложный комплекс с огромным количеством связей, обеспечивающий координацию двигательных функций (рис. 14-4, Б). Важное место, определяющее физиологическую роль базальных ядер, занимают две нейронные системы — скорлупы и хвостатого ядра.

- **Скорлупа** (см. рис. 14-4, Б) имеет входы преимущественно из прилежащих к первичной моторной коре областей, но не из самой первичной моторной коры. Выходы из системы скорлупы осуществляются в основном в первичную моторную кору, премоторную и дополнительную моторную области. Одна из главных задач базальных ядер (в том числе скорлупы) при осуществлении двигательного контроля — контроль за комплексными стереотипами моторной деятельности (например, написание букв алфавита).
- **Хвостатое ядро.** На рис. 14-5, Б показаны связи между кортико-спинальной двигательной системой и хвостатым ядром. Система хвостатого ядра простирается во все доли мозга, включая лобную, теменную и затылочную. Хвостатое ядро получает

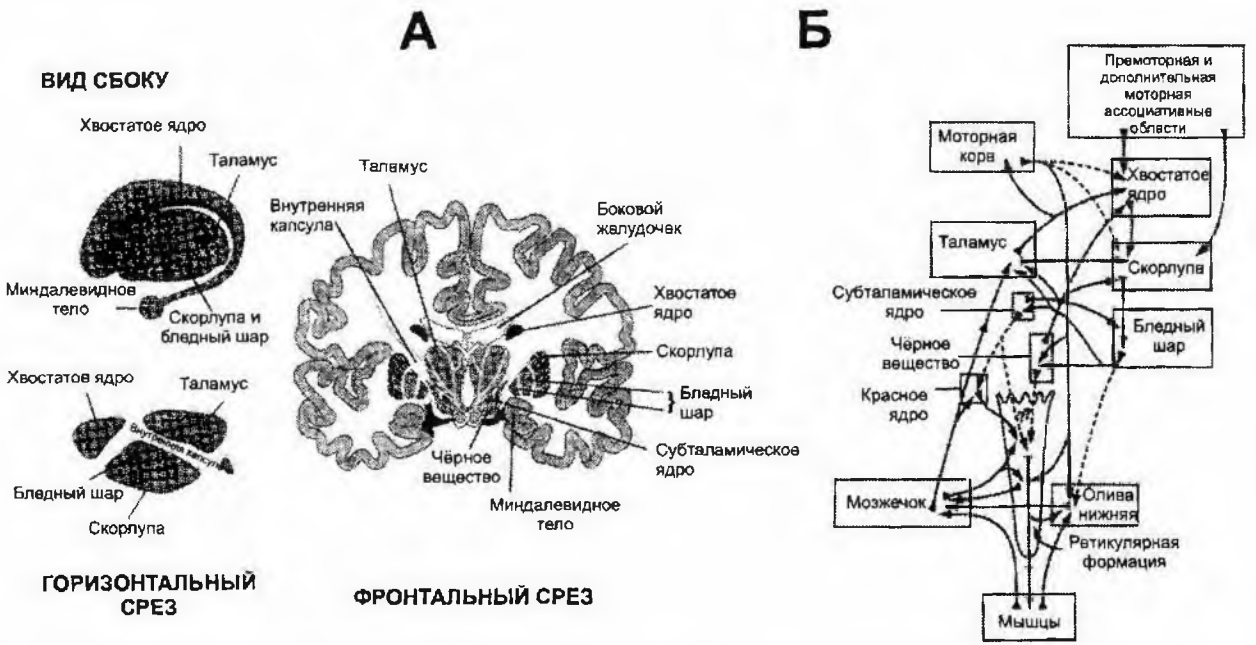


Рис. 14-4. Базальные ядра мозга и их связи с другими системами. А — анатомия базальных ядер; Б — связи базальных ядер с кортико-спинальной и мозжечковой системами, контролирующими движения.

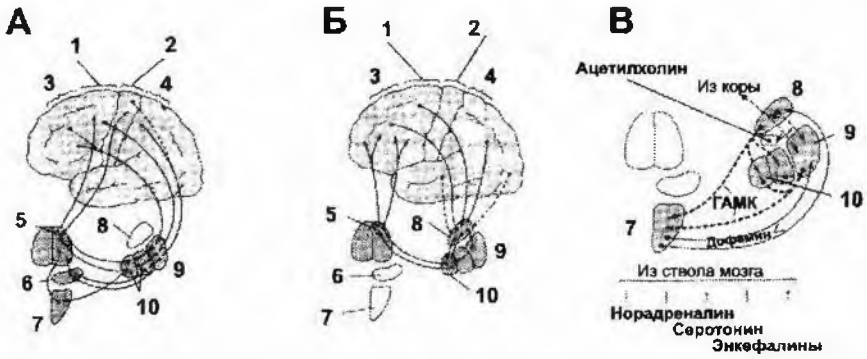


Рис. 14-5. Базальные ядра мозга и контроль двигательных функций. А — контроль приобретённых моторных навыков; Б — сознательное планирование движений; В — нейромедиаторы: 1 — премоторная и дополнительная моторная области, 2 — первичная моторная кора, 3 — префронтальная кора, 4 — соматосенсорная область, 5 — переднемедиальное и переднелатеральное ядра таламуса, 6 — субталамическое ядро, 7 — чёрное вещество, 8 — хвостатое ядро, 9 — скорлупа, 10 — бледный шар.

много информации из ассоциативных областей коры, которые интегрируют различные виды сенсорной и моторной информации, чтобы формировать программы стереотипных движений. Из коры сигналы поступают в хвостатое ядро, затем передаются в бледный шар, оттуда в релейные ядра таламуса и снова поступают обратно в префронтальную, премоторную и дополнительную моторные области коры. Анатомические особенности системы хвостатого ядра находят объяснение в его функции: *хвостатое ядро играет важную роль в сознательном (когнитивном) контроле двигательной активности.* Действительно, большинство наших двигательных актов возникает в результате обдумывания их и сопоставления с информацией, имеющейся в памяти.

- **Нейромедиаторы базальных ядер.** Взаимодействие между нейронами базальных ядер осуществляют различные нейромедиаторы (рис. 14-5, В): дофамин, ГАМК, ацетилхолин, норадреналин, серотонин, энкефалин и глутамат.

МОЗЖЕЧОК

Мозжечок располагается, «оседлав» главные сенсорные и моторные системы ствола большого мозга (рис. 14-6, А). Он связан с мозговым стволом на каждой стороне верхней, средней и нижней ножкой. Масса мозжечка только на 10% больше массы коры мозга, но поверхность мозжечка составляет около 75% поверхности коры больших полушарий. С функциональной точки зрения мозжечок подразделяется на три части (рис. 14-6, Б).

- Узел червя и краевые дольки полушарий с каждой стороны образуют клочково-узелковую долю, или ***vestibulocerebellum***

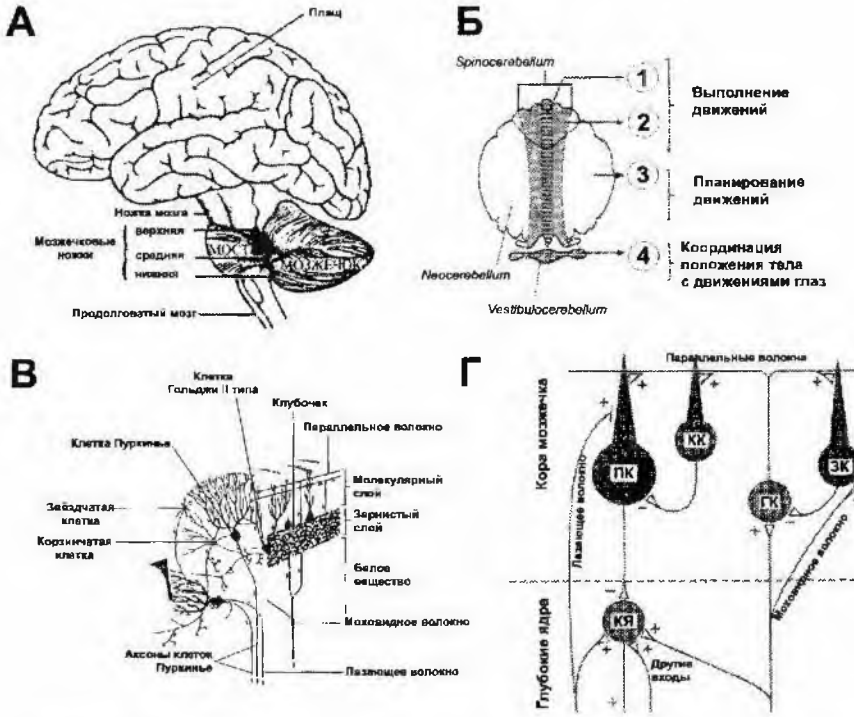


Рис. 14-6. Мозжечок. А — топография; Б — функциональная анатомия: 1 — медиальная нисходящая система, 2 — латеральная нисходящая система, 3 — к моторной и премоторной коре, 4 — к вестибулярным ядрам; В, Г — связи: ПК — Пуркинье клетки, КК — корзинчатые клетки, ЗК — зернистые клетки, ГК — Гольджи клетки, КЯ — клетки глубоких ядер.

(вестибулярный мозжечок). Эта наиболее древняя часть мозжечка (*archicerebellum*) имеет соединения с вестибулярным аппаратом, связана с равновесием и вызванными научением вестибуломоторными рефлексами.

- Оставшаяся часть червя и прилежащие медиальные порции полушарий образуют переднюю долю — ***spinocerebellum*** *(paleocerebellum*, спинальный мозжечок*)*. Эта область мозжечка получает проприоцептивную информацию, а также копию «моторного плана» из моторной коры. Сравнивая план с исполнением, *spinocerebellum* сглаживает и координирует движения, определяя их последовательность. Из области червя в мозговой ствол поступают сигналы в отношении контроля околопозвоночных мышц и проксимальных мышц конечностей. Из медиальных отделов полушарий направляются импульсы в мозговой ствол для контроля дистальных мышц.
- Латеральные отделы полушарий мозжечка составляют заднюю долю и называются новым мозжечком — ***neocerebellum***. Они взаимодействуют с моторной корой при планировании и программировании движений.

Организация мозжечка

Кора мозжечка отделена белым веществом от глубоких ядер мозжечка (ядро шатра, зубчатое ядро, промежуточное ядро, разделяющееся на шаровидное и пробковидное). Первичные афферентные входы (моховидные и лазающие волокна) посылают коллатерали к глубоким ядрам и проходят к коре (рис. 14-6, В, Г). Большинство выходящих путей направляется в ствол мозга, оставшиеся пути от мозжечковой коры проецируются к глубоким ядрам, которые, в свою очередь, имеют связи с мозговым стволом. Таким образом, глубокие ядра принимают сигналы из *spinocerebellum* и *neocerebellum*.

- **Мозжечковые афферентные пути** весьма многочисленны. Мозжечок получает сигналы от мышц, спинного и продолговатого мозга, ретикулярной формации, разных структур среднего мозга, а также от коры больших полушарий.
- **Мозжечковые эфферентные пути**. Глубокие ядра мозжечка получают сигналы из двух источников: из коры мозжечка и сенсорных афферентных трактов, направляющихся в мозжечок. Входные сигналы к мозжечку подразделяются и идут в двух

направлениях — непосредственно к одному из глубоких мозжечковых ядер и в соответствующую область коры мозжечка, перекрывающую глубокие ядра. Из этой области коры через доли секунды обратно к глубоким ядрам поступают тормозные сигналы.

Кора мозжечка

Кора мозжечка содержит несколько типов нейронов: клетки Пуркинье, зернистые, корзинчатые, звёздчатые и клетки Гольджи. Кора подразделяется на три слоя (см. рис. 14-6, В): наружный — молекулярный, слой клеток Пуркинье и внутренний — зернистый.

- **Афферентные входы.** Кора мозжечка имеет два главных входа — моховидные и лазающие волокна (см. рис. 14-6, В), по которым поступают возбуждающие сигналы, конвергирующие от первичных афферентных систем. *Лазающие волокна* приходят из единственного источника — ядер нижней оливы, получающих проприоцептивные сигналы из всех отделов тела. Каждое лазающее волокно окружает дендриты клеток Пуркинье наподобие вьюнка или плюща. *Моховидные волокна* обеспечивают прямой проприоцептивный вход от всех частей тела плюс вход от коры больших полушарий через ядра моста. Моховидные волокна оканчиваются на дендритах зернистых клеток в виде синаптического комплекса (клубочек). Клубочки также содержат тормозные окончания, приходящие от клеток Гольджи.
- **Функциональные единицы коры мозжечка.** Кора мозжечка имеет около 30 млн функциональных единиц. Центром отдельной функциональной единицы является клетка Пуркинье. Система нейронных взаимодействий в функциональной единице схематически представлена на рис. 14-6, Г. Импульсы, поступающие по лазающим волокнам, оказывают мощное возбуждающее влияние на клетки Пуркинье. Импульсы, идущие по моховидным волокнам через зернистые клетки и затем через параллельные волокна, оказывают на многие клетки Пуркинье слабый возбуждающий эффект. Корзинчатые и звёздчатые клетки также возбуждаются зернистыми клетками посредством параллельных волокон. Возбуждение этих клеток приводит к выделению в их окончаниях, синаптически

заканчивающихся на клетках Пуркинье, глутамата, который задерживает возникновение разрядов клеток Пуркинье.

- ✧ Клетки Гольджи возбуждаются импульсами от коллатералей моховидных волокон, коллатералей клеток Пуркинье и параллельных волокон и тормозят передачу импульсов от моховидных волокон к зернистым клеткам. Нейромедиатором, выделяющимся звёздчатыми и корзинчатыми клетками, а также клетками Гольджи и Пуркинье, является ГАМК; зернистые клетки выделяют глутамат.
- ✧ Клетки Пуркинье в свою очередь оказывают тормозящее влияние на клетки глубоких ядер. К этим ядрам по коллатералям от моховидных и лазающих волокон поступают возбуждающие импульсы. Имея тормозящий вход от клеток Пуркинье, глубокие ядра мозжечка на выходе всегда посылают только возбуждающие сигналы в ствол мозга и таламус. В состоянии покоя клетки Пуркинье и клетки глубоких ядер находятся в состоянии постоянного возбуждения. Клетки Пуркинье разряжаются с частотой 50–100 Гц, клетки глубоких ядер разряжаются с ещё большей частотой. Таким образом, функциональные нейронные единицы мозжечка модулируют и синхронизируют во времени возбуждающие сигналы от глубоких мозжечковых ядер к стволу мозга и таламусу.

Мозжечок в системе двигательного контроля

В системе контроля и координации движений мозжечок принимает участие на трёх уровнях.

- *Vestibulocerebellum* обеспечивает движения, необходимые для поддержания равновесия.
- *Spinocerebellum* обеспечивает координацию преимущественно дистальных отделов конечностей (особенно рук и пальцев рук).
- *Neocerebellum* получает все связи из моторной коры и прилежащих областей премоторной и соматосенсорной зоны мозга. Он передаёт сигналы обратно в большой мозг, планируя последовательность действий вместе с сенсомоторной областью и рассчитывая на десятки секунд вперёд будущие действия.

Функции vestibulocerebellum

- У лиц с вестибуломозжечковыми расстройствами равновесие чаще нарушается при попытках быстрых движений, чем во

время покоя. Особенно это проявляется при попытках изменить направление движения тела. Это свидетельствует, что *vestibulocerebellum* контролирует баланс между агонистическими и антагонистическими сокращениями мышц позвоночника, бедра и плечевого пояса во время быстрых изменений положений тела.

- Для контроля над равновесием информация от периферии тела и вестибулярного аппарата используется как типичная система обратной связи, обеспечивающая опережающую коррекцию постуральных двигательных сигналов, которые необходимы для поддержания устойчивости во время быстрого движения, включая изменяющееся направление движений.

Функции spinocerebellum

- На рис. 14-7 схематически показано, что каждое из полушарий мозжечка получает два вида информации. В момент начала движения поступает информация из моторной коры и красного ядра, сообщающая мозжечку о *последовательности предполагаемого плана движений*. В это же время в мозжечок приходит информация от периферических отделов тела (в особенности от проприорецепторов конечностей), говорящая мозжечку о *характере реального движения*. После сравнения планируемого и реального движений клетки глубокого промежуточного ядра посылают *корригирующие сигналы* в моторную кору через релейные ядра таламуса и в красное ядро, откуда сигналы поступают в руброспинальный тракт для исполнения.



Рис. 14-7. Центральный контроль произвольных движений.

- *Spinocerebellum* обеспечивает плавность, координированность движений агонистов и антагонистов, сравнивая планируемые корой движения с движения-

ми, реально выполняемыми. Это осуществляется при помощи переднего спинно-мозжечкового тракта, передающего в мозжечок «копии» реальных моторных сигналов.

- Почти все движения нашего тела «маятникообразны». Например, при движении руки имеется инерция выполнения и возможна инерция превышения до того, как движение будет остановлено. В силу инерции все маятникообразные движения имеют тенденцию к превышению. Если превышающий норму размах движений возникает у человека с повреждённым мозжечком, то с помощью сознания он распознаёт это и пытается сделать движение в обратном направлении. Но конечность (из-за инерции и нарушенного мозжечкового механизма коррекции) продолжает колебаться вперёд и назад, пока рука не вернётся в исходное положение. Этот феномен — тремор действия, или интенционный тремор. Если же мозжечок не повреждён и соответственно обучен, то подсознательные сигналы точно остановят движение в заданной точке и предотвратят тремор. Эту демпфирующую функцию выполняет *spinocerebellum*.
- К функции *spinocerebellum* относится контроль за очень быстрыми короткими движениями, называемыми баллистическими (например, печатание на клавиатуре компьютера или саккадические движения глазного яблока). После удаления мозжечка движения начинаются и заканчиваются медленно, и они слабее, т.е. утрачивается привычный автоматизм баллистических движений.

Функции neocerebellum

- Латеральные зоны полушарий мозжечка осуществляют планирование последовательности движений вместе с премоторной и сенсорной областями коры мозга при постоянной двусторонней связи коры больших полушарий с базальными ядрами. «План» последовательных движений возникает в сенсорной и премоторной зонах коры, оттуда он передаётся в латеральные отделы полушарий мозжечка. Затем по многим двусторонним связям между мозжечком и корой мозга необходимые двигательные сигналы обеспечивают переход от одного движения к следующему. Важно, что в нейронах глубоких зубчатых ядер мозжечка появляются паттерны импульсной активности для

последующих движений в тот момент, когда настоящие движения ещё только начинаются. *Следовательно, латеральные отделы полушарий мозжечка оказываются вовлечёнными не в движение, которое в данный момент происходит, а в события, которые произойдут во время следующего последовательного движения, долями секунды позже.*

- Важной функцией *neocerebellum* является расчёт времени для каждого последующего движения. Удаление латеральных отделов полушарий мозжечка приводит к потере подсознательной способности рассчитывать время возникновения тех или иных движений тела. Без этой способности человек не может определить, когда начнётся следующее движение. В результате оно может начинаться или слишком рано, или слишком поздно. Подобные мозжечковые нарушения называются *потерей плавного развития движений.*
- *Neocerebellum* играет роль в предсказании временной последовательности не только движений, но и других систем организма. В частности, на основании зрительных наблюдений можно предсказать, как быстро тот или иной движущийся предмет приблизится к какому-нибудь объекту. Удаление части латеральных отделов мозжечка у обезьяны приводит к тому, что она постоянно ударяется головой о стенку коридора, так как утрачивает способность предсказывать время соприкосновения со стенкой.

Мозжечок и обучение движениям

Степень участия мозжечка в координации движений и обучении выявляется при попытках совершить новые моторные акты. Как правило, новые движения вначале неуверенны, неточны, требуют больших усилий. После многократных повторений движения становятся более точными и легковоспроизводимыми. Базой для такого обучения является вход через ядра оливы. Каждая клетка Пуркинье получает на входе от 250 тыс. до 1 млн моховидных волокон и *только одно лазающее волокно из нижней оливы, но это лазающее волокно образует 2—3 тыс. синапсов на клетке Пуркинье.* Активация лазающего волокна вызывает большой комплексный разряд (спайк) в клетке Пуркинье; а он в свою очередь обусловливает долговременное стойкое изменение спектра активности входа

моховидных волокон в этой же клетке Пуркинье. Активность лазающих волокон увеличивается при обучении новым движениям. Избирательное поражение оливарного комплекса нарушает способность к регулированию двигательных актов.

Клинические проявления нарушений функций мозжечка

Серьёзные и длительные нарушения функций мозжечка возникают при поражении одного или нескольких глубоких ядер и мозжечковой коры. Мозжечковые симптомы определяются местом повреждения.

Дисметрия — неспособность правильно определять расстояние и, как следствие, неспособность сразу взять необходимый предмет.

Атаксия — нарушение координации движений, неспособность выполнять движения в правильном порядке и последовательности. Больным трудно ходить, особенно в темноте, им приходится хвататься за что-нибудь руками; походка напоминает походку пьяного: человек ходит, широко расставив ноги, шатаясь из стороны в сторону от линии ходьбы.

Асинергия — неспособность в определённом порядке активировать мышцы в разных областях тела. Если больной в положении стоя пытается отклонить голову назад, он может упасть.

Адиадохокинез — неспособность быстро вращать ладони вниз и вверх.

Дизартрия — нарушение координации мышц лица и быстрых последовательных движений гортани, губ и дыхательной системы. Речь становится медленной, невыразительной, монотонной, скандированной.

Интенционный тремор — усиливающийся в конце движения, когда больной пытается дотронуться до предмета; его рука дрожит, совершая всё более размашистые движения. Клинически тестируется пальценосовой пробой — с закрытыми глазами дотронуться указательным пальцем до кончика носа.

Мозжечковый нистагм — колебание глазных яблок при попытке фиксировать взгляд на каком-либо предмете при взгляде в сторону.

Мышечная гипотония возникает при поражении глубоких мозжечковых ядер.

Обобщение главы

Спинной мозг является источником рефлексов, которые необходимы для инициации и контроля движений.

Функции спинного мозга находятся под контролем высших центров мозгового ствола.

Наивысший уровень моторного контроля осуществляется корой головного мозга.

Базальные ганглии и мозжечок обеспечивают механизмы обратной связи моторного контроля, осуществляемого из областей коры мозга и мозгового ствола.

Глава 15

ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Поддержание постоянства и оптимальных показателей внутренней среды (гомеостаз) — задача вегетативного отдела нервной системы. Два подотдела этой системы (симпатический и парасимпатический) контролируют АД, моторику и секреторную функцию ЖКТ, температуру тела, выделение слюны, опорожнение мочевого пузыря и множество других висцеральных (вегетативных, внутренностных, «растительных») функций организма. Работа этого системного регулятора висцеральных функций осуществляется рефлекторно (регуляторные контуры висцеральных рефлексов работают по принципу обратной связи) и независимо (автономно) от сознания, но не от деятельности мозга и других отделов нервной системы. И симпатический, и парасимпатический подотделы представлены в ЦНС и имеют свои эфферентные пути, заканчивающиеся на эффекторах — секреторных и гладкомышечных клетках (ГМК), в миокарде.

К вегетативной нервной системе относится также кишечная (энтеральная) нервная система, расположенная в стенке ЖКТ, функция которой описывается в соответствующем разделе.

Вегетативная нервная система (подобно соматической нервной системе) функционирует посредством рефлексов. В отличие от соматических, рефлексы вегетативной нервной системы являются *висцеральными*. Подсознательные сенсорные сигналы возникают в висцеральных рецепторах внутренних органов и через афферентные пути поступают в ЦНС. Они интегрируются на различных уровнях вегетативной нервной системы: в ганглиях, мозговом стволе, гипоталамусе, лимбической коре — и возвращаются обратно в виде неосознаваемых рефлекторных ответов.

Висцеральные рецепторы и их афферентные пути рассмотрены в главах 8 и 9, а мышечный эффектор (ГМК) — в главе 7. Предме-

том данной главы является функция эфферентных путей симпатического и парасимпатического подотделов вегетативной нервной системы.

Эфферентные пути вегетативной нервной системы представлены на рис. 15-1.

Симпатический отдел

Каждый симпатический эфферентный путь состоит из двух нейронов: преганглионарного и постганглионарного — и их аксонов в составе нервных пре- и постганглионарных нервных волокон (рис. 15-2). Преганглионарные волокна — миелинизированные, сравнительно медленнопроводящие нервные волокна типа В. Постганглионарные волокна — безмиелиновые нервные волокна типа С.

- **Преганглионарные нейроны.** Тела преганглионарных нейронов расположены в боковых рогах спинного мозга. Их аксоны проходят через передние рога спинного мозга в составе спинномозговых нервов. Большинство симпатических волокон оставляет нерв и через белые соединительные ветви проходит в один из ганглиев симпатической цепочки. Далее преганглионарные волокна заканчиваются синапсами:
  - ✧ с постганглионарными нейронами в том же ганглии, куда они вошли из спинного мозга;
  - ✧ с нейронами ганглиев симпатической цепочки, расположенных выше и ниже данного узла;
  - ✧ с нейронами, лежащими вне симпатической цепочки в периферических симпатических ганглиях.

  Некоторые постганглионарные нервные волокна проходят из симпатической цепочки в спинномозговой нерв через серые соединительные ветви и направляются к кровеносным сосудам, потовым железам и мышцам, выпрямляющим волосы.
- **Постганглионарные нейроны.** Их тела расположены либо в ганглиях симпатической цепочки, либо в периферических симпатических ганглиях (в мозговой части надпочечника постганглионарные нейроны — модифицированные нервные, или хромаффинные клетки). Из этих источников их аксоны — постганглионарные симпатические волокна — направляются к различным органам.

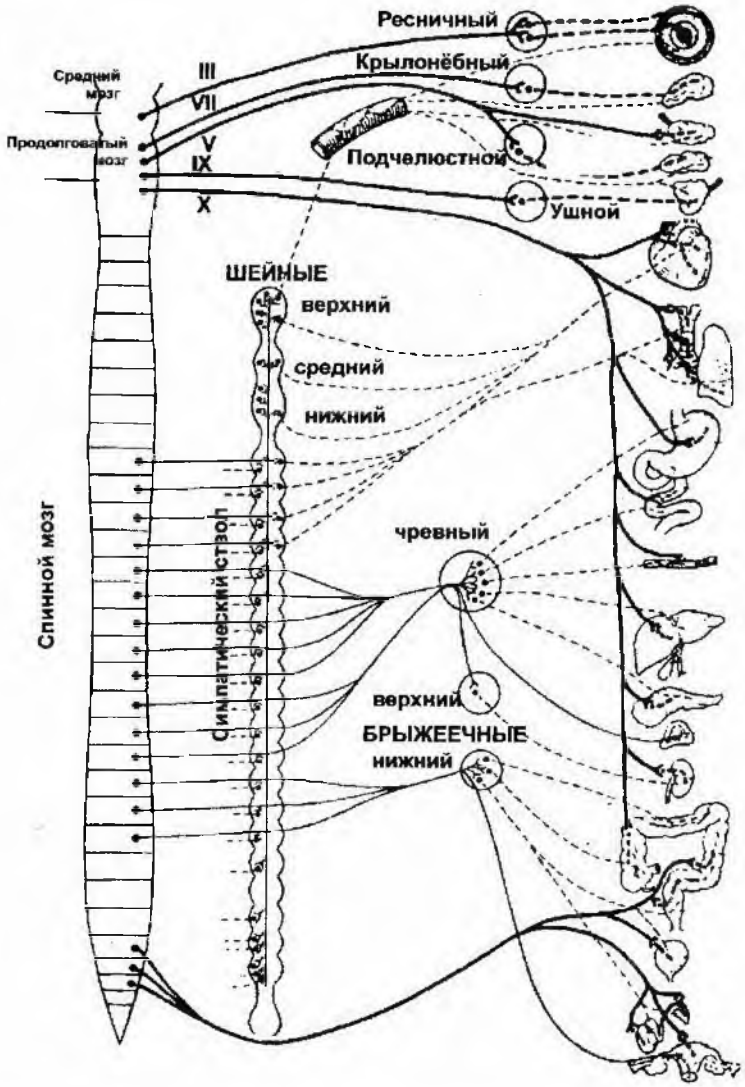


Рис. 15-1. Эфферентные пути вегетативной нервной системы. Слева направо: стволовая часть мозга и спинной мозг, симпатический ствол, ганглии вне ствола, эффекторные структуры. Преганглионарные нейроны — сплошная линия, постганглионарные нейроны — пунктирная линия; толстая линия — парасимпатические пути, тонкая линия — симпатические пути.

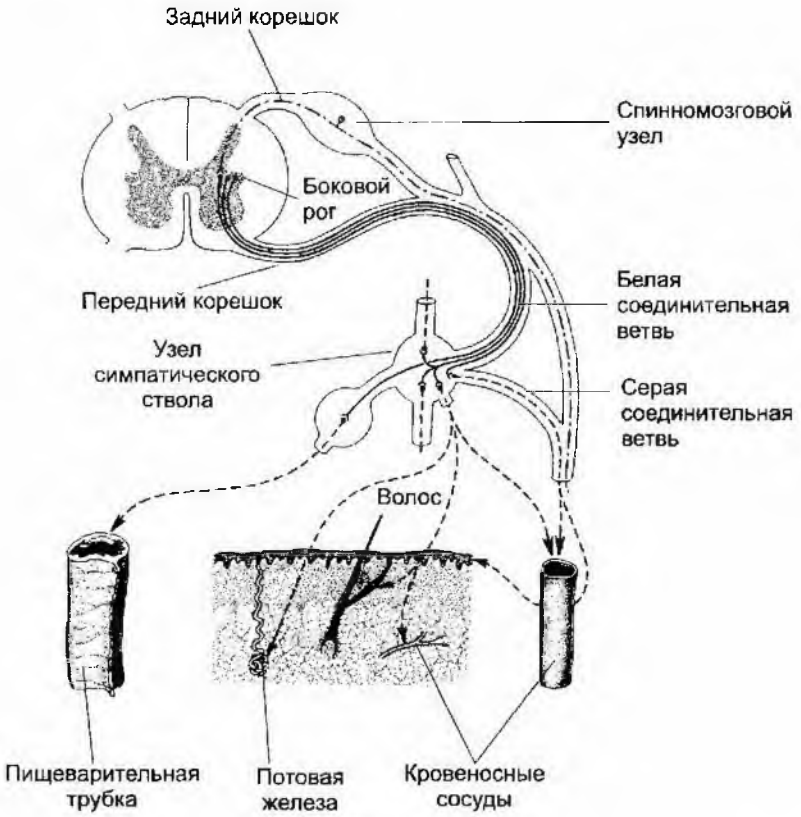


Рис. 15-2. Симпатический отдел вегетативной нервной системы [11]. Перикарионы первого нейрона расположены в боковых столбах спинного мозга. Их аксоны проходят в составе передних корешков и белой соединительной ветви и заканчиваются на перикарионах второго нейрона в паравертебральных ганглиях симпатической цепочки, превертебральных ганглиях и ганглиях (терминальных), расположенных вблизи иннервируемых ими органов. Аксоны второго нейрона паравертебральных, превертебральных и терминальных ганглиев заканчиваются во внутренних органах, в коже, стенке кровеносных сосудов. Аксоны некоторых нейронов паравертебральных ганглиев проходят через серую соединительную ветвь.

Парасимпатический отдел

- **Преганглионарные нейроны**. Их тела расположены в среднем и продолговатом мозге, а также в крестцовом отделе спинного мозга (см. рис. 15-1). Аксоны преганглионарных нейронов (преганглионарные волокна) в составе блуждающих и тазовых нервов *без перерыва* достигают иннервируемых органов, где образуют синапсы с постганглионарными нервными клетками парасимпатического эфферентного пути. Преганглионарные волокна, идущие в составе III, V, VII и IX пар черепных нервов, также образуют синапсы с постганглионарными нервными клетками, но постганглионарные нейроны располагаются не в иннервируемых органах, а вне их — в соответствующих парасимпатических ганглиях.
- **Постганглионарные нейроны** расположены либо в стенке иннервируемых органов (сердце, лёгкие, пищевод, желудок, кишечник, печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, мочеточники, мочевой пузырь, половые органы), либо в нервных узлах (ресничный, крылонёбный, подчелюстной, ушной). Независимо от местоположения тел постганглионарных нейронов, их аксоны иннервируют соответствующие мышечные и секреторные клетки.

Нейромедиаторы

Нейроны вегетативной нервной системы синтезируют и секретируют различные биологически активные вещества, выступающие в качестве нейромедиаторов и нейромодуляторов. Основные нейромедиаторы — ацетилхолин и норадреналин. Нейроны, синтезирующие **ацетилхолин** и секретирующие ацетилхолин в терминальных ветвлениях аксона, — *холинергические*. Нейроны, синтезирующие **норадреналин** и секретирующие норадреналин в терминальных ветвлениях аксона, — *адренергические*.

- **Холинергические нейроны**
  - ✧ **Преганглионарные нейроны**. *Все преганглионарные нейроны холинергические* (как в симпатическом, так и в парасимпатическом отделе). Следовательно, ацетилхолин обеспечивает синаптическую передачу между пре- и постганглионарными нейронами как в симпатическом, так и в парасимпатическом отделе вегетативной нервной системы.

- ✧ **Постганглионарные нейроны**. Все (или почти все) *постганглионарные парасимпатические нейроны холинергические.*

- **Адренергические нейроны**
  - ✧ **Преганглионарные нейроны**. Преганглионарные адренергические нейроны не найдены.
  - ✧ **Постганглионарные нейроны**
    - ✦ *Большинство постганглионарных симпатических нейронов адренергические.*
    - ✦ Постганглионарные симпатические нервные волокна к потовым железам, к выпрямляющим мышцам волос (пиломоторы) и некоторым кровеносным сосудам — *холинергические.*
- **Варикозные расширения** (см. рис. 7-11). Аксоны постганглионарных вегетативных нейронов образуют многочисленные варикозные расширения — локальные утолщения, содержащие синаптические пузырьки. Эти утолщения — места секреции нейромедиатора: норадреналина из адренергических волокон, ацетилхолина — из холинергических волокон.
- **Адрено- и холинорецепторы**. Норадреналин и ацетилхолин, выделившиеся из пресинаптических окончаний, взаимодействуют с их рецепторами — адренорецепторами и холинорецепторами соответственно. На рис. 15-3 с учётом нейромедиатора и типов рецепторов представлены эффекторные симпатические и парасимпатические цепочки.

Рецепторы и ответы эффекторных структур

Ответ содержащих рецепторы эффекторных структур (нейроны, ГМК, секреторные клетки, клетки проводящей системы сердца и кардиомиоцитов) определяется типом рецептора. В эффекторных путях вегетативной нервной системы существуют два типа холинорецепторов (никотиновые и мускариновые) и несколько типов адренорецепторов: α_1 (подтипы α_{1A}, α_{1B} и α_{1D}), α_2 (подтипы α_{2A}, α_{2B}, α_{2D}), β_1, β_2 и β_3.

Адренорецепторы

- **α_1-Адренорецепторы**
  - ✧ *Локализация и функция*: ЦНС — увеличение симпатической активности; слюнные железы — повышение слюноотделения; печень — повышение гликогенолиза; почки — измене-

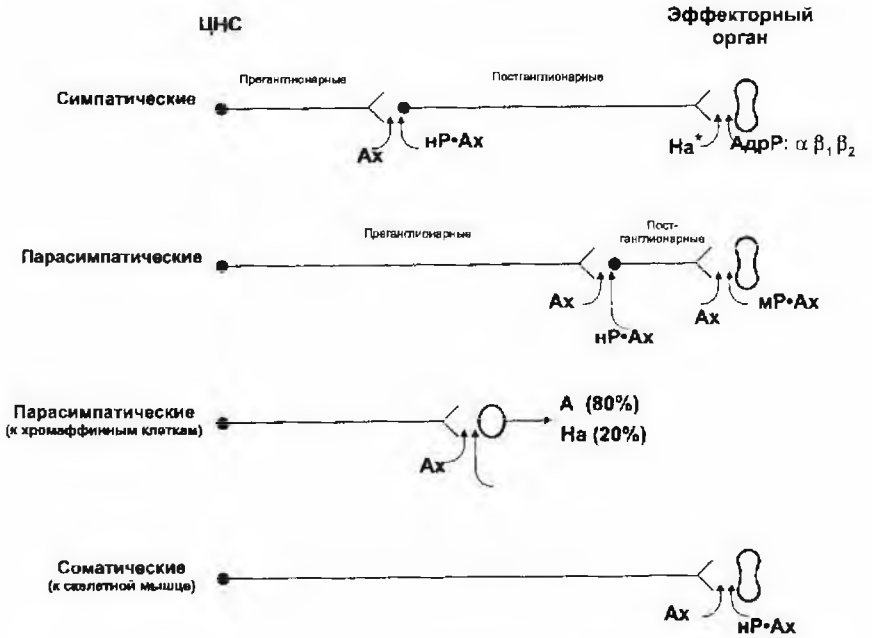


Рис. 15-3. Симпатические и парасимпатические эфферентные пути [5]. Ах — ацетилхолин, Na — норадреналин, А — адреналин, АдрР — адренорецептор, нР — никотиновый холинорецептор, мР — мускариновый холинорецептор.

ние порога для высвобождения ренина; гладкие мышцы — сокращение артериол, матки, выносящего протока, бронхиол, мочевого пузыря, желудочно-кишечных сфинктеров и дилататора зрачка.

✧ Чувствительность к лигандам: одинаковая к адреналину и норадреналину, в реальных условиях *in vivo* возбуждает норадреналин.

✧ *Активация* α_1*-адренорецепторов* опосредуется Gq-белками и фосфолипазой С, что обусловливает образование инозитолтрифосфата и увеличение внутриклеточного $[Ca^{2+}]$.

• α_2**-Адренорецепторы**

✧ *Локализация и функция*: ЦНС — уменьшение активности симпатической системы; слюнные железы — снижение са-

ливации; поджелудочная железа — уменьшение секреции инсулина; жировые клетки — уменьшение липолиза; тромбоциты — усиление агрегации; пресинаптические нервные терминали — возникновение гиперполяризации за счет увеличения открытых потенциалзависимых K^+- и ингибирования потенциалзависимых Ca^{2+}-каналов.

✧ *Активированные α_2-рецепторы* связываются с Gi-белком, ингибируют активность аденилатциклазы и уменьшают содержание внутриклеточного [цАМФ]. Одновременно с этим увеличивается количество открытых потенциалзависимых K^+-каналов (гиперполяризация).

Все β-адренорецепторы сцеплены с G_s-белком, субъединицы которого высвобождают цАМФ как второй посредник. цАМФ затем активирует протеинкиназу А, которая фосфорилирует различные белки в зависимости от типа клеток-мишеней.

- **β_1-Адренорецепторы**
  - ✧ *Локализация и функция*: адреналин и норадреналин действуют, открывая Ca^{2+}-каналы в мембранах клеток сердца. Они увеличивают содержание внутриклеточного кальция и вызывают положительный хронотропный, дромотропный и инотропный эффекты. В почках увеличивается базальная секреция ренина.
  - ✧ Чувствительность к лигандам: одинаковая к адреналину и норадреналину; чувствительность выше, чем у α-адренорецепторов.
- **β_2-Адренорецепторы**
  - ✧ *Локализация и функция:* активация β_2-адренорецепторов адреналином и норадреналином приводит к снижению внутриклеточного кальция. Это расширяет бронхиолы и кровеносные сосуды в скелетных мышцах и расслабляет гладкие мышцы матки, семявыносящего протока и ЖКТ. Кроме того, увеличивается секреция инсулина, возрастает гликогенолиз в печени и мышцах и уменьшается агрегация тромбоцитов.
  - ✧ Чувствительность к лигандам у адреналина больше, чем у норадреналина; чувствительность к адреналину выше, чем у α-адренорецепторов.

Холинорецепторы

Ацетилхолин присоединяется к постсинаптическим *холинергическим рецепторам или холинорецепторам* в вегетативных ганглиях

и органах, иннервируемых парасимпатическими волокнами. Холинорецепторы являются никотиновыми (Н) или мускариновыми (М). Н-холинорецепторы могут стимулироваться алкалоидом *никотином*, в то время как М-холинорецепторы стимулируются ядовитым грибным алкалоидом *мускарином*.

- **Никотиновые холинорецепторы**
  - ✧ *Локализация и функция*: Н-холинорецепторы в ганглиях вегетативной нервной системы отличаются от Н-холинорецепторов нервно-мышечных синапсов скелетной мышцы тем, что они формируются различными субъединицами. Но оба вида Н-холинорецепторов сходны в том, что являются *ионотропными рецепторами*, т.е. они действуют как холинорецепторы и катионные каналы в одно и то же время. Ах, взаимодействуя с Н-холинорецептором, приводит к быстрому входу Na^+ и Ca^{2+} в клетку и активирует её.
  - ✧ Чувствительность к лигандам: ганглиоблокаторы (см. табл. 15-3) не блокируют нервно-мышечную передачу.
- **Мускариновые холинорецепторы**

  М-холинорецепторы (М1–М3) косвенно влияют на синаптическую передачу через G-белки, являясь метаботропными рецепторами.
  - ✧ *Локализация и функция*: M_1-холинорецепторы встречаются в вегетативных ганглиях, ЦНС и экзокринных железах. Они активируют фосфолипазу через G_q-белок и стимулируют вход Ca^{2+}, активируя клетки. M_2-холинорецепторы встречаются в сердце и функционируют через G_i-белок, который открывает специфические K^+-каналы, расположенные, главным образом, в синоатриальном и атриовентрикулярном узлах и клетках предсердия. Это вызывает отрицательные хронотропный и дромотропный эффекты на сердце. G_i-белок также ингибирует аденилатциклазу, уменьшая вход Ca^{2+}. M_3-холинорецепторы встречаются главным образом в ГМК. Подобно M_1-холинорецепторам, M_3-холинорецепторы вызывают сокращение, стимулируя вход Ca^{2+}. Однако они могут также вызывать расслабление ГМК, активируя кальцийзависимый фермент NO-синтазу в клетках эндотелия.
  - ✧ Чувствительность к лигандам: атропин блокирует все М-холинорецепторы.

Физиологические ответы эффекторов

Поступление сигналов по эфферентным путям вегетативного отдела нервной системы вызывает специфические физиологические ответы иннервируемых структур. Характер ответа полностью определяется типом рецепторов, встроенных в клетки-мишени.

Таблица 15-1. Ответы эффекторов на парасимпатическую и симпатическую стимуляцию

Эффектор	Парасимпатический	Симпатический
Глаз		
Зрачок	Сужение	Расширение (α_1)
Цилиарная мышца	Сокращение	Расслабление (β_2)
Слёзная железа	Секреция	Нет
Носовые железы	Секреция	Торможение (α_1)
Слюнные железы	Секреция	Секреция амилазы (β)
Кожа		
Потовые железы	Нет	Секреция (М-холинергическая)
Мышцы, поднимающие волосы	Нет	Сокращение (α_1)
Кровеносные сосуды		
Кожа (в общем)	Нет	Сужение (α)
Мышцы лица и шеи	Расслабление	Сужение (α), расслабление (?)
Скелетные мышцы	Нет	Расслабление (β_2)
Внутренние органы	Нет	Сужение (α_1)
Сердце		
Частота	Уменьшается	Увеличивается (β_1, β_2)
Сила	Уменьшается	Увеличивается (β_1, β_2)
Лёгкие		
Бронхиолы	Сужение	Расширение (β_2)
Железы	Секреция	Уменьшение (α_1), увеличение (β_2)
ЖКТ		
Мышцы стенки	Сокращение	Расслабление (α, β_2)
Сфинктеры	Расслабление	Сокращение (α_1)
Железы	Секреция	Торможение
Печень		Гликогенолиз и глюконеогенез (α_1, β_2)

Окончание табл. 15-1

Эффектор	Парасимпатический	Симпатический
Поджелудочная железа (инсулин)	Нет	Уменьшение секреции (α_2)
Мозговой слой надпочечников	Нет	Секреция адреналина (Н-холинергическое)
Мочевыделительная система		
Мочеточник	Расслабление	Сокращение (α_1)
Детрузор	Сокращение	Расслабление (β_2)
Сфинктер	Расслабление	Сокращение (α_1)
Репродуктивная система		
Матка	Вариабельное	Сокращение (α_1)
Гениталии	Эрекция (Ах и оксид азота)	Эякуляция/сокращения влагалища (α)
Жировые клетки	Нет	Липолиз (β)

Агонисты и антагонисты

В клинической практике широко применяют различные ЛС — агонисты и антагонисты адрено- и холинорецепторов разных типов. Агонисты, взаимодействуя с рецептором, воспроизводят эффект естественного рецепторного лиганда (например, норадреналина для адренорецепторов). Антагонисты, взаимодействуя с рецептором, блокируют эффект естественного рецепторного лиганда. В табл. 15-2 перечислены некоторые лиганды адрено- и холинорецепторов, обладающих свойствами агонистов и антагонистов.

Эффекты гуморальных адреналина и норадреналина

В эффекторных путях симпатического отдела вегетативной нервной системы нейромедиатором является норадреналин. В то же время и норадреналин, и главным образом адреналин поступают в кровь из хромаффинных клеток надпочечниково-адреналовой системы. Другими словами, эти химические соединения могут рассматриваться как гормоны (см. подробнее в гл. 18). Адреналин и норадреналин, выделяющиеся в кровь из хромаффинных клеток (в том числе из мозговой части надпочечников), вызывают практически те же эффекты, что и стимуляция симпатических эффекторов, но действие гуморальных адреналина и норадреналина продолжа-

Таблица 15-2. Агонисты и антагонисты адрено- и холинорецепторов [5]

Рецептор	Агонист	Антагонист
Адренорецептор		
α_1	Норадреналин Фенилэфрин	Феноксибензамин Фентоламин Празозин
α_2	Клонидин	Йохимбин
β_1	Норадреналин Изопротеренол, добутамин	Пропронолол Метопролол
β_2	Изопротеренол, альбутерол	Пропранолол Бутоксамин
Холинорецептор		
Никотиновый	Ацетилхолин, никотин Карбахол	Кураре Гексаметоний*
Мускариновый	Ацетилхолин Мускарин, карбахол	Атропин

* В ганглиях, но не в нервно-скелетно-мышечном синапсе.

ется в 5–10 раз дольше, чем эффект норадреналина в качестве нейромедиатора, поскольку гормоны удаляются из крови в течение долгих 1–3 мин. Адреналин вызывает почти те же самые эффекты, что и норадреналин, но имеются и некоторые отличия.

- Адреналин более интенсивно стимулирует работу сердца, потому что он лучше связывается с β-адренорецепторами.
- Адреналин (в отличие от норадреналина) вызывает некоторое сужение кровеносных сосудов в скелетных мышцах. Это важный момент, потому что сосуды мышц — весьма существенный сегмент сосудов тела, и норадреналин, вызывая вазоконстрикцию, увеличивает периферическое сосудистое сопротивление, в результате чего повышается АД. Адреналин повышает АД в меньшей степени, но зато в большей степени увеличивает производительность сердца.
- Адреналин вызывает метаболический эффект, в 5–10 раз превышающий эффект норадреналина. Выделяясь из надпочечников, адреналин ускоряет метаболизм и тем самым усиливает активность и возбудимость организма.
- Выброс адреналина и норадреналина из надпочечников совпадает с генерализованной активацией симпатической нервной

системы. Следовательно, одновременно происходит стимуляция эффекторных органов двумя путями: непосредственно симпатическими нервами и опосредованно — гормонами мозговой части надпочечников. Такая двойная адренергическая стимуляция поддерживает и во многих случаях заменяет друг друга.

Понятие о тонусе

Симпатическая и парасимпатическая системы постоянно активны, и величину этой исходной активности рассматривают как *симпатический тонус* или как *парасимпатический тонус* соответственно.

- Тонус оценивают по способности одной из систем увеличивать или уменьшать активность стимулируемого органа. Так, симпатический тонус поддерживает артериолы суженными наполовину по сравнению с максимальным диаметром. В ответ на увеличение симпатической стимуляции выше нормы артериолы уменьшают диаметр просвета ещё больше (вазоконстрикция). Напротив, уменьшение симпатической стимуляции ниже нормы вызовет расслабление сосудов — вазодилатацию. Другими словами, если бы постоянный базовый тонус отсутствовал, симпатическая система могла бы вызывать только вазоконстрикцию.
- Другой пример — парасимпатический тонус ЖКТ. Перерезка блуждающего нерва может вызвать длительную атонию желудка и кишечника с нарушением перистальтики и появлением в последующем выраженного запора.
- Поддержание эффекторов в тоническом состоянии обеспечивается редкими (порядка одного импульса на протяжении нескольких секунд) разрядами симпатических или парасимпатических нервов. Для полной активации необходима частота разрядов около 10–20 импульсов в секунду.
- Базальная (спонтанная) секреция адреналина и норадреналина в состоянии покоя составляет около 0,2 мкг/кг/мин адреналина и около 0,05 мкг/кг/мин норадреналина. Такого количества достаточно, чтобы удерживать АД в границах нормы.

Центральная регуляция висцеральных функций

Регуляция висцеральных функций осуществляется в ЦНС по иерархическому принципу (рис. 15-4).

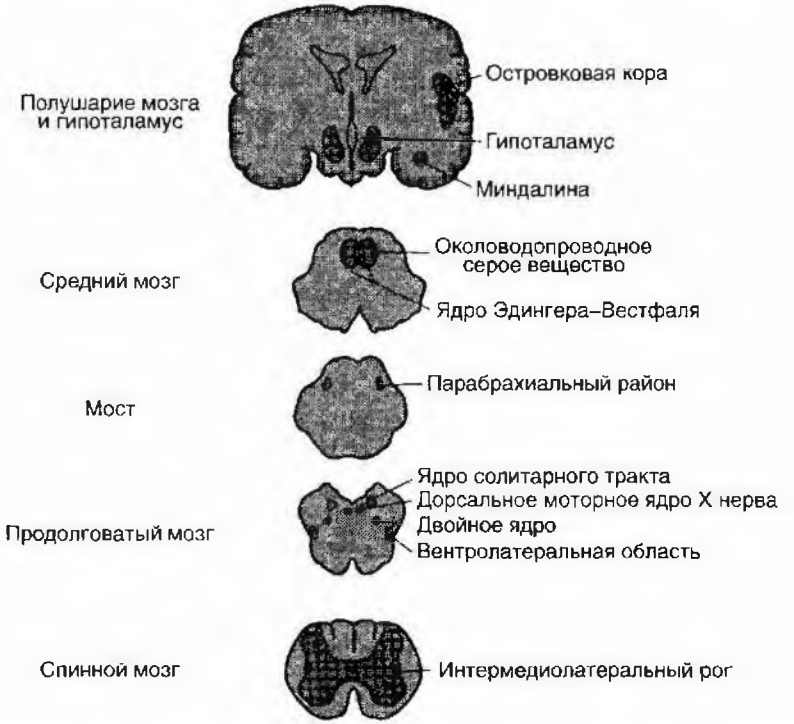


Рис. 15-4. Центры управления вегетативными функциями. Показаны церебральный, гипоталамический, стволовый и спинномозговой отделы.

Рефлексы, координируемые в поясничном и крестцовом отделе спинного мозга, включают мочеиспускание (опорожнение мочевого пузыря), дефекацию (опорожнение прямой кишки) и сексуальные ответы (наполнение кровью эректильной ткани, смазывание влагалища и извержение семенной жидкости). Сенсорные потенциалы от рецепторов мочевого пузыря или толстой кишки сигнализируют о степени растяжения. Симпатические, парасимпатические и соматические эфферентные действия требуются, чтобы обеспечить координацию этих ответов. Высшие центры облегчают или тормозят рефлекторные центры спинного мозга. Способность подавлять желание мочиться при переполненном мочевом пузыре является примером того, как высшие центры ЦНС тормозят реф-

лексы спинного мозга. При повреждении шейного или грудного отдела спинного мозга мочеиспускание может наблюдаться непроизвольно или провоцироваться малыми объёмами мочи в мочевом пузыре. Участки всех трёх уровней мозгового ствола важны для вегетативных функций (рис. 15-4). Околоводопроводное серое вещество среднего мозга координирует вегетативные реакции на болевые стимулы и может модулировать активность сенсорных трактов, передающих боль. Парабрахиальное ядро моста участвует в дыхательном и сердечно-сосудистом контроле. Продолговатый мозг содержит несколько ключевых для вегетативной нервной системы областей. Ядра солитарного тракта получают афферентные входы от сердечных, дыхательных и желудочно-кишечных рецепторов. Вентролатеральная область продолговатого мозга — это основной центр, предназначенный для контроля преганглионарных симпатических нейронов в спинном мозге.

- **Контроль дыхания, частоты сердечных сокращений, артериального давления.** Центры продолговатого мозга, осуществляющие рефлекторный контроль кровообращения, дыхания и сердечной деятельности, получили название *жизненно важных центров*, потому что их повреждение фатально. Афферентные волокна к этим центрам поступают из самых различных участков тела от специализированных рецепторов внутренних органов. Специализированные рецепторы включают не только рецепторы каротидного синуса и аортальных телец, но и рецепторные клетки, которые располагаются в самом продолговатом мозге. Подробно эти рефлексы рассматриваются в разделах, посвящённых регуляции дыхания и кровообращения.
- **Другие рефлексы продолговатого мозга.** Глотание, кашель, чиханье, тошнота и рвота являются рефлекторными ответами, интегрированными в продолговатом мозге. Глотательный рефлекс начинается произвольно с проталкивания содержимого ротовой полости к задней стенке глотки. Кашель начинается с раздражения слизистой оболочки трахеи и внелёгочных бронхов. Голосовая щель закрывается, и сильное сокращение дыхательных мышц повышает внутрилёгочное давление; голосовая щель неожиданно открывается, вызывая взрывоподобный выброс воздуха. Подобен этому механизм чиханья, котрое возникает в ответ на раздражение рецепторов эпителия, выстилающего носовую полость.

- **Рвота** является примером висцерального рефлекса, осуществляемого продолговатым мозгом, с включением координированных соматических и висцеральных компонентов. Рвота начинается со слюноотделения и ощущения тошноты. Обратная перистальтика верхнего отдела кишечника передвигает его содержимое в желудок. Голосовая щель закрывается, предотвращая аспирацию рвотных масс в трахею. Дыхание задерживается на середине вдоха. Мышцы брюшной стенки сокращаются, и в силу того что грудная клетка удерживается в фиксированном положении, это сокращение повышает внутрибрюшное давление. Нижний сфинктер пищевода и пищевод расслабляются, и содержимое желудка удаляется наружу.
  - ✧ **Центр рвоты**, находящийся в ретикулярной формации продолговатого мозга (рис. 15-5), состоит из нескольких групп нейронов, контролирующих различные компоненты акта рвоты.
  - ✧ **Пусковые сигналы рвоты**. Раздражение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ вызывает рвоту. Импульсы поступают от слизистой оболочки в продолговатый мозг по висцеральным афферентным путям в составе симпатических нервов и блуждающего нерва. Другие пусковые сигналы достигают центра рвоты из среднего мозга и лимбической системы, поскольку рвота возникает, как известно, и в ответ на эмоциональные разряды.
  - ✧ **Хеморецепторные клетки**, расположенные в хеморецепторной триггерной зоне продолговатого мозга (в боковой стенке четвёртого желудочка в области ромбовидной ямки), обладают высокой проницаемостью по отношению к различным веществам, циркулирующим в крови (см. рис. 15-5). Некоторые химические вещества, поступившие в кровь, раздражают эти хеморецептивные клетки и вызывают рвоту. Повреждение этой зоны существенно не сказывается на рвотных ответах на раздражение слизистой оболочки ЖКТ и отрицательных эмоциях, но прерывает рвоту, возникающую при инъекции апоморфина или других рвотных средств.
- Гипоталамус и полушария мозга обеспечивают высшие уровни контроля вегетативных функций. Перивентрикулярная, медиальная и латеральная области гипоталамуса контроли-

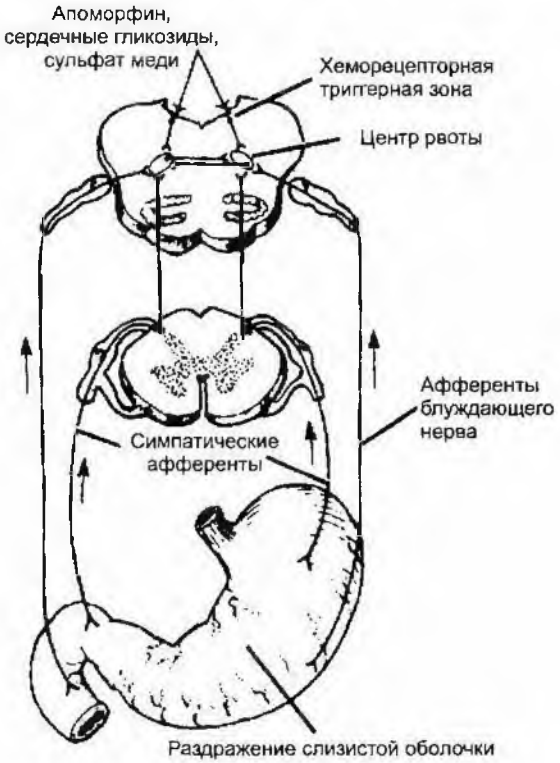


Рис. 15-5. Рефлекторный и хеморецепторный механизмы рвотного рефлекса.

руют циркадные ритмы и гомеостатические функции: терморегуляцию, аппетит и жажду. Островковая и медиальная префронтальная области коры мозга вовлечены в регуляцию моторных и сенсорных вегетативных функций. Миндалина в височной доле координирует вегетативные компоненты эмоциональных ответов. Области полушарий мозга, промежуточного мозга, мозгового ствола и центральные пути к спинному мозгу, вовлечённые в контроль вегетативных функций, составляют центральный комплекс управления вегетативными функциями.

Обобщение главы

Вегетативная нервная система регулирует непроизвольные функции организма.

Вегетативная нервная система имеет три подраздела: симпатический, парасимпатический и кишечный.

Симпатический и парасимпатический подразделы различаются анатомической природой и функциями.

В вегетативной нервной системе используется двухнейронный эфферентный путь.

Характер ответных реакций эффекторных органов на симпатическую или парасимпатическую активацию определяется типом рецепторов.

Центральная нервная система контролирует вегетативные функции посредством иерархии рефлексов и интегративных центров.

Глава 16

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Кора больших полушарий, ствол мозга, гипоталамус и лимбическая система имеют непосредственное отношение к врождённым формам поведения, возникновению эмоций, мотивациям, реакциям внимания и пробуждения, поддержанию состояния бодрствования и сна. Эмоции, являясь субъективным переживанием человека, представляют собой сложные комплексы осознанного поведения, памяти и инстинктивных желаний. В самом общем виде под эмоциями понимают чувства и их проявления в поведении и реакциях вегетативной и эндокринной системы.

АКТИВИРУЮЩИЕ СИСТЕМЫ МОЗГА

Сигналы из ствола мозга активируют кору большого мозга двумя путями: постоянной посылкой нервных импульсов в обширные области больших полушарий мозга и стимуляцией нейрогормональных систем.

Ретикулярная формация ствола мозга

Ретикулярная формация — филогенетически древняя сердцевина мозга — занимает медиовентральную область продолговатого мозга, моста и среднего мозга. Она состоит из множества образующих комплексы сетевых структур (например, адренергических, серотонинергических и норадренергических нейронных систем). В ретикулярной формации находятся области, связанные с регуляцией ритма сердца, АД, дыхания и других функций. Некоторые её нисходящие тракты блокируют передачу импульсов в сенсорных проводниках спинного мозга и влияют на систему рефлексов растяжения.

- **Неспецифичность системы**. Ретикулярная формация — комплекс полисинаптических путей. Аксоны входят в неё не

только из протяжённых восходящих сенсорных трактов, но и из систем тройничного, слухового, зрительного нервов. Сложность нейронных сетей и степени конвергенции сигналов обусловили нарушения модальной специфичности. Поэтому большинство нейронов ретикулярной системы активируется с одинаковой степенью лёгкости различными сенсорными стимулами, и в этом отношении ретикулярная формация является неспецифической. В то же время волокна классических сенсорных путей (см. гл. 8–12) называются специфическими, поскольку они активируются одним типом сенсорного раздражения.

- **Контроль за активностью мозга**. На рис. 16-1 изображена общая система, контролирующая активность мозга. Центральный компонент этой системы расположен в ретикулярной формации моста и среднего мозга. Это *бульборетикулярная облегчающая область*. Возбуждающие сигналы из этой области поступают прежде всего в таламус, где они возбуждают новую систему нейронов. Через таламус проходят два типа сигналов — быстрые и медленные.
  - ✧ Крупные нейроны, лежащие в глубине мозгового ствола, генерируют быстропередаваемые ПД. Ацетилхолин, выделяющийся из терминальных ветвлений аксонов этих нервных клеток, возбуждает мозг в течение нескольких миллисекунд.



Рис. 16-1. Проекции восходящей ретикулярной активирующей системы.

✧ Второй тип возбуждающих сигналов генерируют нейроны небольшого размера, расположенные в ретикулярной формации ствола мозга. Их тонкие и медленно проводящие волокна заканчиваются синапсами на внутрипластинчатых ядрах таламуса, и лишь отсюда сигналы распространяются по всей коре больших полушарий. Возбуждающий эффект этой системы может продолжаться секунды, минуты и более.

- **Уровень активности** ретикулярной формации и, следовательно, уровень активности большого мозга в значительной мере определяются количеством и характером сенсорных сигналов, поступающих в мозг с периферии. Так, сигналы боли исключительно сильно возбуждают ретикулярную формацию мозгового ствола, повышая реакции внимания и тревоги.
- **Обратная связь**. Сигналы обратной связи от больших полушарий усиливают возбуждённое состояние ретикулярной формации. Активированная кора мозга посылает сигналы к стволу мозга, который, в свою очередь, посылает ещё более сильные возбуждающие сигналы к коре. Это помогает поддерживать уровень возбуждения коры больших полушарий и даже усиливать его по механизму положительной обратной связи.
- **Нейрогормональная активация мозга**. Помимо прямого (импульсного) контроля активности головного мозга со стороны ствола мозга, существует и нейрогормональный способ активации. Нейрогормоны разных центров (голубое пятно и норадреналин, чёрное вещество и дофамин, ядра шва и серотонин, гигантоклеточные нейроны ретикулярной формации и ацетилхолин) действуют от минут до нескольких часов, обеспечивая длительный эффект.

ЛИМБИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Термин «лимбическая система» применяют по отношению к старой коре — поясной извилине (рис. 16-2, врезка) и к группе связанных с этой корой и между собой глубоких структур (перегородка, околообонятельное поле, передний таламус, часть базальных ганглиев, гипоталамус, гиппокамп, миндалевидное тело; рис. 16-2, А, Б). С физиологической точки зрения гипоталамус — центральная структура лимбической системы.

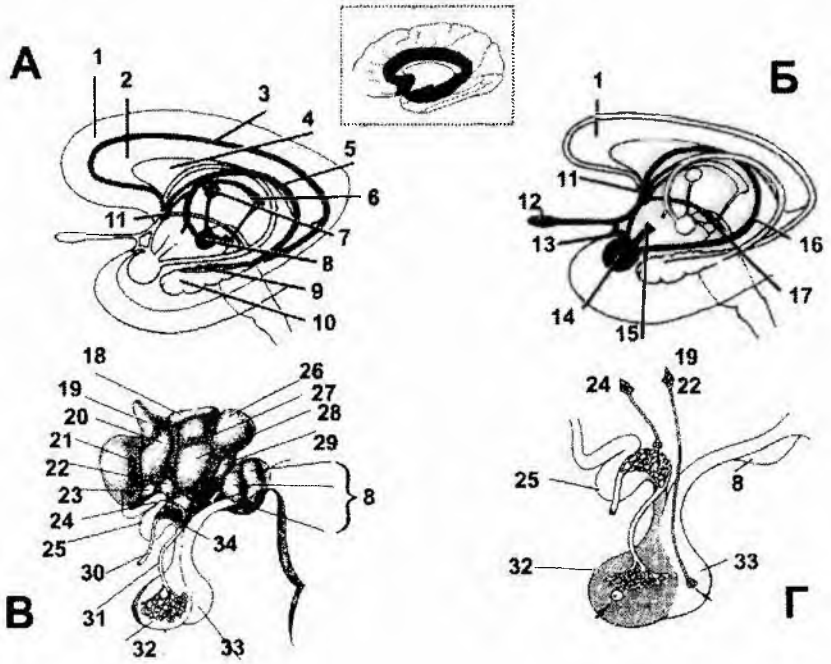


Рис. 16-2. Лимбическая система. *На врезке* вверху — старая (лимбическая) кора (выделена чёрным). А — система гиппокампа и его связи; Б — связи обонятельной системы и миндалевидного тела; В — гипоталамус; Г — гипоталамо-гипофизарная система: 1 — лимбическая кора, 2 — мозолистое тело, 3 — медиальный продольный пучок, 4 — прозрачная перегородка, 5 — свод, 6 — поводок, 7 — передний таламус, 8 — сосцевидное тело, 9 — зубчатая извилина, 10 — гиппокамп, 11 — ядра перегородки, 12 — обонятельная луковица, 13 — латеральная обонятельная полоска, 14 — миндалевидное тело, 15 — волокна между миндалевидным телом и гипоталамусом, 16 — терминальная полоска, 17 — медиальный пучок конечного мозга, 18 — дорсальная гипоталамическая область, 19 — паравентрикулярное ядро, 20 — передняя гипоталамическая область, 21 — предзрительное поле, 22 — супраоптическое ядро, 23 — надперекрёстное ядро, 24 — дугообразное ядро, 25 — зрительный перекрёст, 26 — заднее ядро гипоталамуса, 27 — дорсомедиальное ядро, 28 — вентромедиальное ядро гипоталамуса, 29 — предсосцевидные ядра, 30 — верхняя гипофизарная артерия, 31 — воротный сосуд, 32 — передняя доля гипофиза, 33 — задняя доля гипофиза, 34 — первичное сосудистое сплетение.

Гипоталамус

Гипоталамус (рис. 16-2, В) — часть промежуточного мозга — содержит ядра и ядерные области, имеющие многочисленные связи с разными структурами, что позволяет гипоталамусу контролировать разнообразные функции.

- **Афферентные и эфферентные связи**. Гипоталамус соединён со многими отделами ЦНС, в том числе с другими частями лимбической системы, структурами среднего мозга, моста и продолговатого мозга (и через них — с периферическими отделами вегетативной нервной системы). Восходящие влияния гипоталамуса направлены к различным областям промежуточного мозга и больших полушарий, особенно к переднему таламусу и лимбической коре. Большинство нервных волокон в этих путях — безмиелиновые. Наконец, гипоталамус контролирует эндокринные функции гипофиза.
- **Связь с гипофизом** (рис. 16-2, В, Г) осуществляется двояко: при помощи гипоталамо-гипофизарного тракта (нервный путь) и по сосудам портальной системы кровотока (гуморальный путь).

Функции гипоталамуса

В отличие от активирующей ретикулярной системы стволовой части мозга, реакции гипоталамуса (от достаточно чётких висцеральных рефлексов до комплексных поведенческих и эмоциональных актов) всегда имеют специфический характер, т.е. возникают как реакции на специфические стимулы. Гипоталамус контролирует множество висцеральных (в том числе эндокринных) и поведенческих функций.

- **Висцеральные функции гипоталамуса**. В осуществлении многих висцеральных функций принимают участие конкретные структуры гипоталамуса, во многих случаях выступая в качестве главного регулятора или интегрирующего центра. Так, заднее ядро гипоталамуса ответственно за повышение АД и расширение зрачков, вентромедиальное ядро контролирует насыщение, предсосцевидные ядра — голод, сосцевидное тело — пищедобывательные рефлексы, дугообразное ядро осуществляет нейроэндокринный контроль, надперекрёстное ядро ответственно за сокращение мочевого пузыря, снижение ЧСС, уменьшение АД, супраоптическое ядро синтезирует ва-

зопрессин. Предзрительное поле ответственно за регуляцию температуры тела, одышку, потоотделение, а также тормозит выделение ТТГ, паравентрикулярное ядро синтезирует окситоцин и регистрирует задержку воды в организме.

- **Поведенческие функции гипоталамуса**. Участие гипоталамуса во многих поведенческих функциях установлено экспериментально на подопытных животных, в наблюдениях за больными с повреждениями гипоталамических структур, а также в ходе нейрохирургических операций (эффекты стимуляции и повреждения).
  - ✧ **Эффекты стимуляции гипоталамуса**
    - ✦ Латеральный гипоталамус: жажда, аппетит, увеличение активности организма, ярость, агрессия.
    - ✦ Вентромедиальное ядро и окружающие его области: чувство насыщения, снижается аппетит, возникает успокоение.
    - ✦ Перивентрикулярные ядра: страх и боязнь наказания.
    - ✦ Некоторые области переднего и заднего гипоталамуса: усиленный поиск полового партнёра.
  - ✧ **Эффекты разрушения гипоталамуса** противоположны эффектам его стимуляции.
    - ✦ Латеральный гипоталамус: потеря аппетита и жажды, пассивность и малоподвижность.
    - ✦ Вентромедиальная область: неукротимые аппетит и жажда, жестокость и ярость.
  - ✧ **Центры поощрения и наказания**. Личные оценки могут характеризовать ощущения как *приятные* или *неприятные* (*поощрительные* или *наказывающие* либо как приносящие *удовольствие* или вызывающие *неудовольствие*). Электрическая стимуляция некоторых лимбических областей доставляет удовольствие, раздражение других зон — боль, страх, защиту, реакции нападения или избегания. Степень стимуляции этих двух противоположно отвечающих систем существенно влияет на поведение животных.
  - ✧ **Роль поощрения и наказания в поведении, обучении и памяти**. Всё или почти все, что делает человек, имеет отношение к поощрению и наказанию. Следовательно, центры поощрения и наказания являются одними из наиболее важных контролёров нашей физической активности, побуждений,

антипатий, мотиваций. Центры поощрения и наказания лимбической системы существенно влияют на отбор получаемой информации. Обычно около 99% информации удаляется и для закрепления в памяти остаётся не более 1%.

- ✧ **Привыкание**. Новые сенсорные стимулы почти всегда возбуждают значительные области коры больших полушарий. Повторение этих же стимулов приводит к почти полному затуханию корковых ответов (если сенсорное научение не вызывает чувства поощрения).

Гипоталамус содержит биологические часы

Большинство гомеостатически регулируемых функций организма в течение суток сопровождается подъёмами и снижением активности, которые называются циркадианными ритмами. Циркадианные ритмы в организме запускаются надперекрёстным ядром гипоталамуса, выполняющим функцию биологических часов мозга. Нейроны ядра наделены свойством спонтанного осциллятора, генерирующего свои разряды в определённые часы дня и ночи. Циркадианные ритмы активности поддерживаются клетками ядра *in vitro* и являются врождёнными внутренними свойствами клеток надперекрёстного ядра. Молекулярной основой клеточного ритма являются серии транскрипционных/трансляционных петель обратной связи. Гены, вовлечённые в эти петли, по всей видимости, передались от прокариотов человеку. Световые сигналы из внешнего мира, влияющие на надперекрёстное ядро, поступают по афферентному ретиногипоталамическому тракту зрительного нерва. По этому пути световые сигналы из внешнего мира передают ритмы дня/ночи внутренним часам мозга, подстраивая, таким образом, эндогенный осциллятор к наружному времени.

Гиппокамп

Гиппокамп (см. рис. 16-2, А, Б) вместе с прилежащими к нему структурами лобной и теменной доли имеет хорошо развитую систему связей с корой больших полушарий, обонятельным мозгом, миндалевидным телом, перегородкой, гипоталамусом и сосцевидными телами. Любой вид сенсорного опыта вызывает активацию гиппокампа, который в свою очередь посылает сигналы в передний таламус, гипоталамус и другие отделы лимбической системы через

свод головного мозга. Таким образом, гиппокамп служит дополнительным каналом, через который входящие сенсорные сигналы могут побуждать к соответствующим поведенческим реакциям. Раздражение различных участков гиппокампа может вызывать разнообразные эмоциональные и поведенческие реакции: удовольствие, ярость, пассивное или чрезмерное половое влечение. Существенной функцией гиппокампа является консолидация следов памяти.

Миндалевидное тело

Миндалевидное тело (см. рис. 16-2, Б) — комплекс ядер, имеющих обширные двусторонние связи с гипоталамусом и всеми частями лимбической системы, а также с височной, теменной и затылочной долями новой коры. Особенно велико число связей со слуховой и зрительной ассоциативными зонами. Функция миндалевидного тела заключается в осуществлении поведенческих проявлений на уровне врождённых форм поведения. Миндалевидное тело посылает в лимбическую систему информацию о сиюминутном состоянии организма и его окружения и помогает создавать образцы персональных поведенческих ответов, соответствующих каждому случаю.

Старая кора

Лимбическая кора функционирует как ассоциативная область, контролирующая поведение. Передняя височная кора имеет отношение к вкусовым и обонятельным, парагиппокампальная извилина — к слуховым и речевым, средняя и задняя поясная кора — к сенсомоторным ассоциациям.

КОРА БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ И ТАЛАМУС

Кора больших полушарий — тонкий слой нейронов, покрывающий всю поверхность мозга. Толщина коры составляет 2–5 мм, площадь — до четверти квадратного метра, количество нейронов около 100 миллиардов. Большинство нейронов относится к зернистым, веретенообразным и пирамидным, расположенным в шести слоях (рис. 16-3, А). Пирамидные нейроны имеют разветвлённое вертикальное дендритное дерево (рис. 16-3, Б), а аксоны — возвратные коллатерали. Афферентные волокна от специфических ядер таламуса заканчиваются в слое 4, неспецифические — в слоях 1–4.

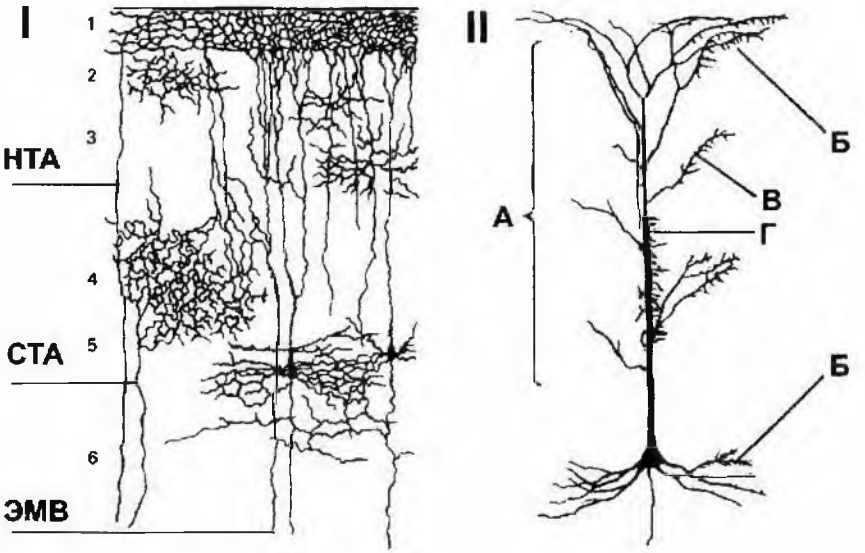


Рис. 16-3. Связи коры больших полушарий. I — афферентные пути из таламуса. СТА — специфические таламические афференты, НТА — неспецифические таламические афференты, ЭМВ — эфферентные моторные волокна. Цифрами обозначены слои коры; II — пирамидный нейрон и распределение окончаний на нём: А — неспецифические афферентные волокна из ретикулярной формации и таламуса, Б — возвратные коллатерали от аксонов пирамидных нейронов, В — комиссуральные волокна из зеркальных клеток противоположного полушария, Г — специфические афферентные волокна из сенсорных релейных ядер таламуса.

Таламус подразделяют на эпиталамус, дорсальный и вентральный таламус. Эпиталамус имеет связи с обонятельной системой и функционирует самостоятельно. Дорсальный таламус содержит *неспецифические проекционные ядра* (ядра срединной линии и внутрипластинчатые), которые проецируются на всю кору, и ядра, проецирующиеся на специфические участки коры и лимбической системы (*специфические проекционные ядра*). Неспецифические проекционные ядра получают информацию из ретикулярной активирующей системы. Активация неспецифических ядер вызывает диффузный электрический ответ в коре, регистрируемый на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Специфические проекционные ядра

проецируют свои влияния на специфические участки коры. Эти ядра подразделяются на специфические сенсорные и релейные, отвечающие за контроль эфферентных механизмов и имеющие отношение к комплексу интегративных функций.

Электрическая активность мозга

Вызванные корковые потенциалы (рис. 16-4, I). Электрические проявления в коре больших полушарий можно наблюдать после раздражения чувствительного органа. Под электродами, наложенными на соответствующий участок коры, спустя 5–12 мс после раздражения появляется небольшая положительно-отрицательная волна (соответствует первичному вызванному потенциалу) с последующей более продолжительной положительной волной (соответствует диффузному вторичному ответу).

- **Первичный вызванный потенциал** специфичен по локализации и может наблюдаться только там, где заканчивается специфический афферентный путь.

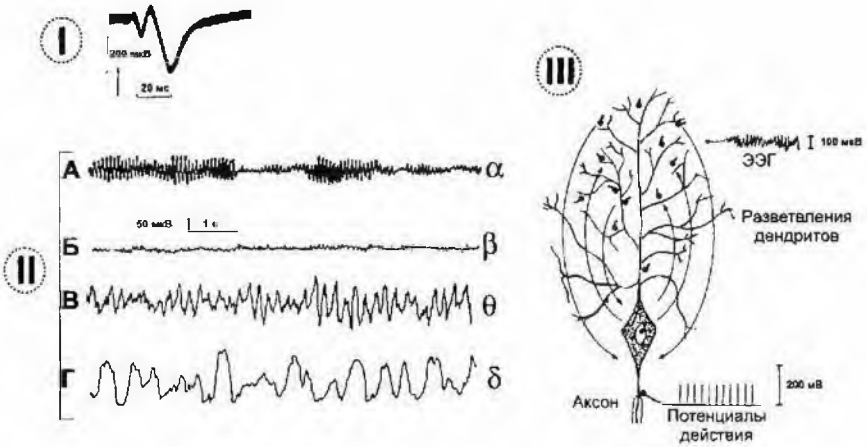


Рис. 16-4. Электрические потенциалы мозга. I — вызванный ответ в сенсорной коре. Отклонение вверх — электроотрицательный потенциал; II — типы ритмов электроэнцефалограммы: А — альфа, Б — бета, В — тета, Г — дельта; III — ответы аксона и дендритов пирамидного нейрона коры больших полушарий.

- **Диффузный вторичный ответ** не имеет строгой локализации и может одновременно появляться в разных участках коры, возникает за счёт активации неспецифических таламических путей.

Электроэнцефалограмма

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) — регистрация колебаний разности потенциалов с интактной кожи головы. **Электрокортикограмма** — регистрация потенциалов с электродов, наложенных непосредственно на поверхность коры больших полушарий. ЭЭГ можно зарегистрировать биполярно или монополярно. Биполярная регистрация показывает колебания потенциалов между двумя электродами на поверхности кожи головы. Монополярно регистрируется разность потенциалов между электродом на кожной поверхности головы и индифферентным электродом, удалённым от поверхности головы.

- **Ритмы ЭЭГ**. В норме у здорового взрослого человека с закрытыми глазами регистрируется основной α-ритм, при открытии глаз β-ритм и в состоянии сна — медленные ритмы типа θ- и δ-волн (рис. 16-4, II).

  Альфа (α)-ритм: частота 8–13 Гц, амплитуда около 50 мкВ.

  Бета (β)-ритм: частота 14–40 Гц, амплитуда до 15 мкВ. Лучше всего регистрируется в области передних центральных извилин.

  Тета (θ)-ритм: частота 4–6 Гц, амплитуда волн превышает 40 мкВ, при патологических состояниях может достигать 300 мкВ и более.

  Дельта (δ)-ритм: частота 0,5–3 Гц, амплитуда δ-волн такая же, как у θ-ритма.
- **Изменения в ЭЭГ**. У человека частота доминирующего ритма в покое варьирует с возрастом. У детей может встречаться β-подобная быстрая активность, но доминирует медленный ритм (0,5–2 Гц). С возрастом частота ритмов возрастает. Снижение уровня сахара крови, низкая температура тела, пониженный уровень глюкокортикоидных гормонов и высокое содержание CO_2 в крови уменьшают частоту α-ритма. Частота α-ритма возрастает в условиях повышенной температуры, низкого pCO_2, повышенного уровня глюкокортикоидных гормонов. Усиленное дыхание (гипервентиляция лёгких), сни-

жающее pCO_2 в крови, используют в клинике, чтобы выявить скрытые нарушения в ЭЭГ.

- **Блокада α-ритма**. Вследствие открывания глаз α-ритм замещается β-ритмом (блокада α-ритма). α-Активность прерывается при любом виде сенсорной стимуляции, даже при попытках «считать в уме». Общепринятый термин, который используют, чтобы описать замену доминирующего α-ритма нерегулярной низкоамплитудной активностью, — *десинхронизация ЭЭГ*.
- **Синхронизирующие механизмы**. Чёткий ритмический характер α-волн указывает на то, что активность множества дендритных единиц синхронна. Два фактора определяют такую синхронизацию: синхронизирующее влияние активности каждой отдельной единицы на соседние единицы и ритмические разряды из таламуса.
- **Клиническое применение электроэнцефалографии**. ЭЭГ применяют с целью:
  - ✧ диагностики эпилепсии,
  - ✧ оценки функционального состояния ЦНС,
  - ✧ определения тяжести состояния при коматозных явлениях,
  - ✧ оценки последствий черепно-мозговых травм и инсультов,
  - ✧ контроля мозговой активности при сложных операционных вмешательствах.

На рис. 16-5 представлены регистрируемые на ЭЭГ при судорожном припадке основные типы эпилептиформной активности.

Сон

Сон — бессознательное состояние, из которого человек может быть выведен (разбужен) сенсорным или каким-либо другим стимулом. Сон — активный процесс, в регуляции которого участвует ретикулярная формация ствола мозга, супрахиазматическое ядро гипоталамуса, а также структуры коры и таламуса. Формированию отдельных фаз сна способствуют гормон эпифиза *мелатонин* и нейропептид *орексин*, выделяемый нейронами заднелатерального гипоталамуса, который включает фазу быстрого сна. Различают *медленный* (медленноволновой) сон и *быстрый* (парадоксальный) сон, или сон с быстрыми движениями глаз (REM-сон, от Rapid Eye Movement; парадоксальным быстрый сон называется потому, что в условиях мышечной атонии наблюдаются быстрые движения глаз и нерегулярные мышечные сокращения конечностей и

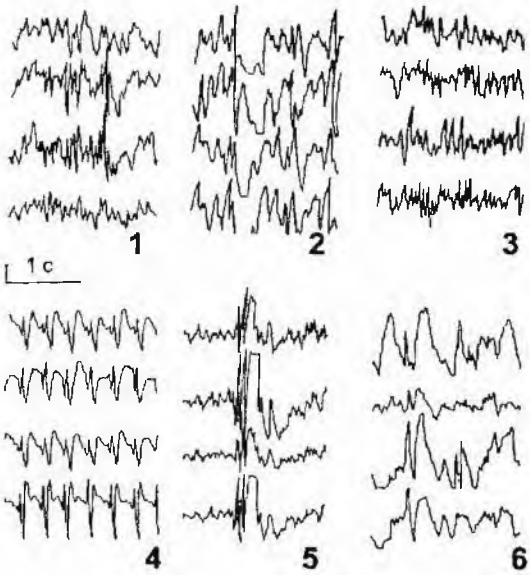


Рис. 16-5. Электроэнцефалограммы при судорожных припадках. 1 — спайки; 2 — острые волны; 3 — острые волны в полосе бета; 4 — комплекс «спайк—волна»; 5 — множественные «спайки—волна»; 6 — «острая волна—медленная волна». Значение калибровочного сигнала для 1—4 равно 100 мкВ, для остальных записей — 50 мкВ.

туловища). Большую часть времени занимает медленный сон. Он может быть глубоким, успокаивающим сном, который испытывает человек в течение первого часа сна после многочасового бодрствования. Быстрый сон наблюдается эпизодически в течение медленного сна и занимает у молодых людей около 25% общего времени сна. Каждый период быстрого сна нормально повторяется через 90 мин. Быстрый сон не является успокаивающим, поскольку он связан с яркими сновидениями, которые возможно свидетельствуют о «специфическом» состоянии сознания, так называемых сновидных изменениях сознания.

Медленный сон характеризуется успокаивающим воздействием на организм: понижается тонус периферических сосудов, замедляются вегетативные функции и основной метаболизм тела, снижается АД, уменьшается частота дыхания. Во время медленного сна (вопреки мнению об отсутствии сновидений) появляются сно-

видения и даже ночные кошмары. Различие сновидений, сопровождающих медленный и быстрый сон, состоит в том, что сновидения, которые возникают во время быстрого сна, остаются в памяти, а сновидения во время медленного сна не запоминаются. Медленный сон подразделяют на четыре стадии (рис. 16-6).

- Первая стадия — дремота и переход ко сну. На ЭЭГ регистрируется низкоамплитудная активность высокой частоты.
- Вторая стадия — появление на ЭЭГ сонных веретён. Это α-подобные волны частотой 10–14 Гц и амплитудой 50 мкВ.

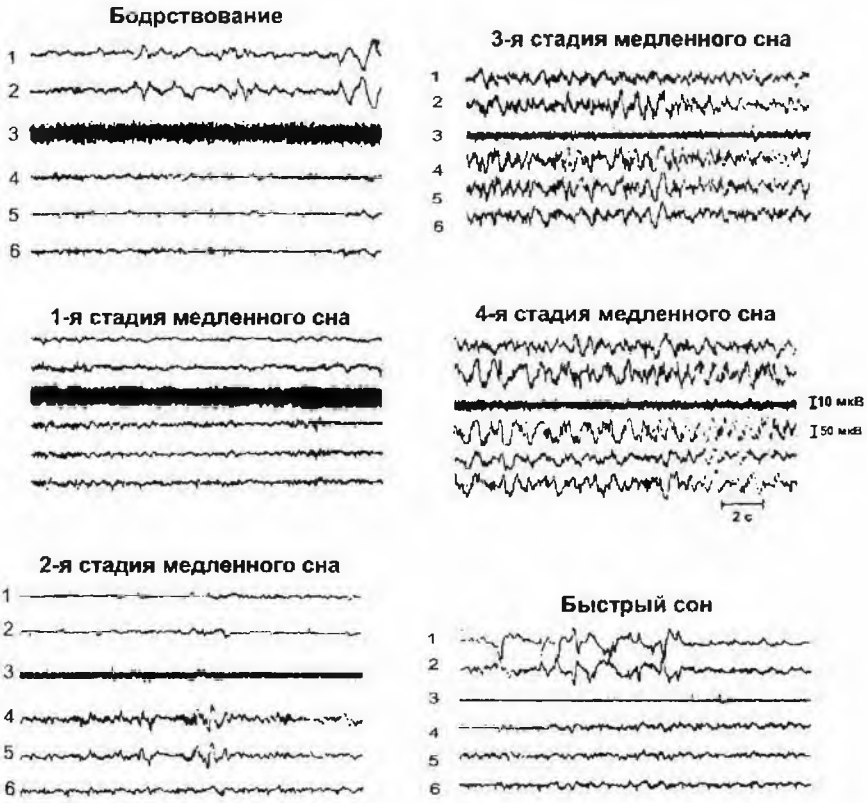


Рис. 16-6. Электроэнцефалограммы и записи мышечной активности в различных стадиях сна: 1, 2 — электроокулограммы, 3 — электромиограммы; ЭЭГ: 4 — париетальная, 5 — лобная, 6 — затылочная.

- Третья стадия характеризуется наличием на ЭЭГ волн низкой частоты и высокой амплитуды (δ-волны).
- В четвёртой стадии на ЭЭГ отмечаются максимально медленные δ-волны большой амплитуды. Следовательно, глубокий сон характеризуется ритмичными медленными волнами ЭЭГ, указывающими на синхронизацию дендритных потенциалов коры.

Быстрый сон. Во время нормального ночного сна периоды быстрого сна продолжаются от 5 до 30 мин каждые 90 мин. Если человек находится в состоянии глубокого сна, то каждый отрезок быстрого сна становится короче, а иногда он даже отсутствует. И наоборот: если человек хорошо отдохнул днём, то продолжительность быстрого сна возрастает. Быстрый сон характеризуется следующими особенностями:

- много мышечных движений и сновидений;
- человека труднее разбудить, чем во время медленного сна; несмотря на это, во время эпизодов быстрого сна человек просыпается спонтанно;
- тонус мышц всего тела снижен вследствие сильного торможения областей спинного мозга, контролирующих мускулатуру;
- ЧСС и частота дыхания становятся нерегулярными;
- наблюдаются нерегулярные мышечные сокращения и быстрые движения глаз;
- возможна эрекция полового члена и клитора;
- мозг находится в состоянии повышенной активности и общий метаболизм мозга увеличивается до 20%;
- ЭЭГ имеет тот же вид, что и в состоянии бодрствования.

Физиологическое значение сна. Сон оказывает влияние как на нервную систему, так и на деятельность различных органов и систем организма. Длительная бессонница усиливает раздражительность, утомляемость; нарушается координация движений. Сон различными путями восстанавливает нормальный уровень активности нервных центров и баланс их деятельности. Во время сна уменьшается активность симпатической нервной системы и возрастает деятельность парасимпатической нервной системы. Восстанавливающее действие сна на вегетативные функции проявляется в снижении АД, расширении сосудов кожи, в некотором усилении работы ЖКТ, расслаблении мышечного тонуса, снижении общего обмена на 10–30%, в повышении процессов анаболизма на III–IV стадии медленного сна.

Обобщение главы

ЦНС получает, интегрирует сенсорные стимулы из внутренней и внешней среды и реагирует на них.

Гипоталамус — посредник между эндокринной, вегетативной и лимбической системами.

Гипоталамус состоит из анатомически различных ядер.

Гипоталамические ядра являются центрами физиологической регуляции метаболизма и пищевого поведения, контролируют гонады и сексуальную активность, осуществляют нейроэндокринный контроль над многими вегетативными функциями, играют роль биологических часов.

Ретикулярная формация ствола мозга участвует в формировании состояния бодрствования и сна.

Электроэнцефалограмма — результат регистрации электрической активности с поверхности мозга.

ЭЭГ-волны имеют определённые характеристики, которые соответствуют состоянию бодрствования и различным стадиям сна.

Глава 17

ИНТЕГРАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Под интегративными функциями понимают аналитико-синтетическую деятельность коры больших полушарий и многих подкорковых структур. Эти функции: обучение, память, рассудок, речь, сознание и некоторые другие — обычно называют высшими (или когнитивными) функциями нервной системы.

ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ

Обучение — способность изменять поведение на основе опыта.

Память — способность вызывать воспоминания о прошедших явлениях на сознательном или бессознательном уровне. Оба процесса тесно взаимосвязаны.

Формы обучения

Различают ассоциативное и неассоциативное обучение. При неассоциативном обучении (привыкание и сенситизация) организм узнаёт только об одном стимуле, при ассоциативном (условный рефлекс) — об отношении одного стимула к другим.

- **Привыкание** — наиболее простая форма обучения, во время которой нейтральный стимул повторяется много раз. Распространённой формой привыкания является *ориентировочный рефлекс* (рефлекс «что такое?»). Ориентировочный рефлекс характеризуется реакцией внимания и генерализованным изменением электрической активности мозга. По мере повторения нейтральный стимул вызывает всё меньший и меньший электрический ответ. Наконец, субъект полностью привыкает к стимулу и игнорирует его (*угасание ориентировочного рефлекса*).
- **Импринтинг** (запечатлевание, вариант привыкания) — закрепление в памяти в раннем периоде развития отличительных

признаков, воздействовавших на организм внешних объектов или некоторых врождённых поведенческих актов. Сохраняется в последующем и запечатлевает не индивидуальные, а видовые специфические характеристики жизненно важного объекта. Другими словами, животные обладают генетически закреплёнными сложными актами поведения, которые включаются после воздействия соответствующего раздражителя.

- **Сенситизация** является реакцией, противоположной привыканию. Повторные стимулы увеличивают ответ, если он сочетается один или несколько раз с приятным или неприятным раздражителем. Общеизвестно увеличение интенсивности жизненно важных пробуждающих стимулов у людей (спящая мать в шумной обстановке мгновенно просыпается, услышав голос своего ребёнка).
- **Условный рефлекс** (это понятие в научный оборот ввёл Иван Петрович Павлов в 1901 г.) — рефлекторный ответ на индифферентный (т.е. не вызывавший ранее реакции организма) стимул, который, будучи несколько раз повторён вместе с другим стимулом, всегда вызывающим реакцию организма, сам вызывает эту реакцию. В классических опытах И.П. Павлова слюноотделение у голодной собаки вызывали, кормя собаку мясом. Затем перед каждым кормлением звенел звонок, и эту процедуру повторяли до тех пор, пока слюноотделение не стало возникать только в ответ на звонок (без последующего кормления мясом). В этом эксперименте мясо — *безусловный раздражитель* (всегда вызывает слюноотделение), а звонок — *условный раздражитель*.
  - ✧ **Исчезновение условного рефлекса**. Если условный раздражитель повторяется без подкрепления безусловным стимулом, то условный рефлекс в конце концов исчезает. Это *угасание, или внутреннее торможение*. Если немедленно после условнорефлекторного раздражения появляется какое-либо неожиданное внешнее воздействие, то условный рефлекс не возникает. Это *внешнее торможение*. Однако если условный рефлекс время от времени поддерживается сочетанием условного стимула со стимулом безусловным, то он сохраняется длительное время. Важно, чтобы безусловный стимул был связан с активацией системы поощрения (или системы наказания и боли) и, таким образом, стимулировал положительное или отрицательное подкрепление условного рефлекса.

- **Инструментальные рефлексы**. Самостоятельной формой условных рефлексов являются инструментальные рефлексы. Они формируются на основе активной и целенаправленной деятельности. Сюда же относится дрессировка, или *оперантное обучение* (обучение методом «проб и ошибок»).
- **Физиологическое значение условных рефлексов**. Условные рефлексы:
- вырабатываются и накапливаются в индивидуальной жизни каждого субъекта;
- носят приспособительный характер, делая поведение наиболее пластичным, приспособленным к конкретным условиям среды;
- имеют сигнальный характер, т.е. предшествуют безусловнорефлекторным реакциям, предупреждают последующее их возникновение, подготавливая к ним организм. Таким образом, условные рефлексы — индивидуально приобретённые системные приспособительные реакции, возникающие на основе образования в нервной системе временной связи между условным (сигнальным) раздражителем и безусловнорефлекторной деятельностью.

Память

Существует несколько форм памяти — от примитивных (типа привыкания и сенситизации) до комплекса сознательных воспоминаний. Формы памяти (в зависимости от типа сохраняемой информации) подразделяются на недекларативную (рефлексивную, безотчётную) и декларативную (табл. 17-1).

Таблица 17-1. Формы памяти

Недекларативная память (рефлексивная, безотчётная)
Привыкание
Сенситизация
Классический условный рефлекс
Мастерство (навыки) и привычки
Запечатлевание (импринтинг)
Декларативная память (объяснимая, узнаваемая)
Явления, события, факты, полученный опыт
Объяснение жизненного опыта, самоанализ и контроль

Недекларативная память в большинстве случаев полностью бессознательна. Декларативная память всегда вовлекает сознание в воспроизведение событий и фактов. Эти виды памяти образуются различными путями и в различных частях мозга. Независимо от форм памяти, понимание механизмов её фиксации и сохранения не выходит за рамки гипотез.

Декларативную память принято классифицировать как мгновенную (сенсорную), кратковременную, промежуточную долговременную и долговременную.

- **Мгновенная память** — следовой отпечаток действующего стимула в рецептирующей структуре. Она продолжается доли секунды, не зависит от воли и неподвластна сознательному контролю.
- **Кратковременная память** продолжается от нескольких секунд до нескольких минут. Обычно это соответствует семи-/десятизначному номеру телефона или 7—10 отдельным коротким фактам. Кратковременная память действует лишь пока человек продолжает думать о телефонном номере или полученных фактах. Предполагают, что в основе кратковременной памяти лежит *повторная многократная циркуляция нервных импульсов по замкнутой системе нейронов.*
  - ✧ **Промежуточная долговременная память** может сохраняться от нескольких минут до нескольких недель. Если эта память случайно не утрачивается и её следы становятся более постоянными, она переходит в разряд долговременной памяти. Полагают, что сохранение этой памяти — *результат вызванных активацией метаботропных рецепторов временных физико-химических изменений в постсинаптических нейронах.*
- **Долговременная память** зависит, как полагают, от реструктуризации синапсов, что обусловливает долговременные изменения их чувствительности при передаче нервных сигналов. По настоящее время мы не знаем, что именно является той матрицей (нейронные сети, макромолекулы или их комплексы в нейронах), что фиксирует память и как происходит извлечение следов памяти.
- **Консолидация памяти.** Для того чтобы кратковременная память превратилась в долговременную и могла актуализироваться через недели и годы, требуется её консолидация. Минималь-

ный срок консолидации 5—10 мин, прочной консолидации — 1 ч и более. Так, если на мозг оказано сильное сенсорное воздействие, а вслед за ним (через единицы минут) следует электрошок, то сенсорное воздействие не запоминается. Такой же эффект оказывает общая анестезия, контузия мозга и другие воздействия. Однако, если электрошок применяется через 15—20 мин, то частично память в последующем может воспроизводиться. Через 1 ч память почти полностью консолидируется, и электрошок не нарушает её.

- **Повторение информации**. Для консолидации памяти важно повторное предъявление одной и той же информации. Этим можно объяснить тот факт, что небольшое количество глубоко изученного материала вспоминается намного лучше, чем большое количество поверхностно усвоенной информации (классический пример — студент перед экзаменом). Бодрый и ясно мыслящий человек может консолидировать память намного лучше, чем человек, находящийся в состоянии умственной усталости.
- **Кодирование памяти**. Консолидация памяти сопровождается кодированием новой памяти на различные классы. Во время консолидации новая память не откладывается в порядке поступления в мозг, а поступает на хранение в прямой ассоциации с формами памяти того же самого вида. При этом предварительно происходит сравнение старой и новой памяти на предмет выяснения сходств и различий. Это обстоятельство позволяет находить необходимую информацию, используя последние сведения, чтобы извлечь более ранние данные. Кодированию памяти предшествуют процессы рабочей памяти.
- **Рабочая память** — временный запас информации, используемый для планирования будущих действий, — прямо не связана (в отличие от консолидации памяти) с гиппокампом, а является функцией разных областей новой коры, в первую очередь префронтальной области (см. ниже). Когда испытуемый говорит, вспоминая пространственное расположение зрительных стимулов, возрастает активность правой затылочной, теменной и лобной доли коры. Попытка испытуемого вспомнить последовательность букв алфавита и повторить их «в уме» (не называя) увеличивает активность в других областях коры. Префронтальная область разделена на отдельные

сегменты для хранения различных видов временной памяти (например, хранилища для временной памяти, воспроизводящей размеры и форму объектов, величину частей тела или его движения).

- **Анатомическая топография памяти**
  - ✧ **Гиппокамп**. В процессы кодирования при превращении кратковременной памяти в память долговременную вовлекается гиппокамп и прилежащие к нему части медиальной височной коры (рис. 17-1, А). Гиппокамп и его связи с основными структурами переднего мозга используют ацетилхолин в качестве основного медиатора когнитивной функции, обучении и памяти. Потеря холинергической функции связана с ослаблением памяти, абстрактного мышления и рассудительности.
  - ✧ **Сосцевидные тела и таламус**, прямо и опосредованно связанные с гиппокампом, также вовлечены в механизмы кратковременной памяти.

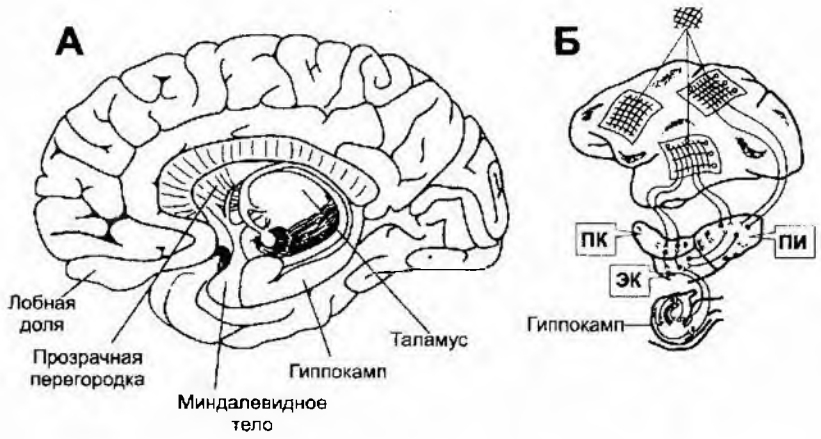


Рис. 17-1. Декларативная память. А — области мозга, имеющие отношение к кодированию долговременной памяти; Б — пути кодирования декларативной памяти в медиальной височной области. Вход информации из зрительной и других областей коры через парагиппокампальную извилину (ПИ), перириальную кору (ПК) и энторинальную кору (ЭК) в гиппокамп и возвращение кодированной информации в кору (помечено заштрихованными областями).

- **Кора больших полушарий**. В то время как кратковременная память кодируется гиппокампом и функционально связанными с ним структурами, хранение долговременной памяти происходит в различных отделах новой коры.
- **Возможный механизм кодирования декларативной памяти** в форме рабочей гипотезы представлен на рис. 17-1, Б. Согласно гипотезе, входящие сенсорные стимулы инициируют в адекватных сенсорному сигналу ассоциативных областях коры больших полушарий возбуждённое состояние нейронных цепей. Нервные импульсы направляются к медиальной височной доле, к парагиппокампальной извилине, перириналыной и энторинальной областям. Из энторинальной коры сигналы поступают в гиппокамп, где происходят пока ещё неизвестные механизмы кодирования кратковременной памяти. Пути, выходящие из гиппокампа через энторинальную кору, соединяются вместе с нейронными цепями новой коры (откуда поступили сигналы) и образуют постоянную и стабильную долговременную память, которую можно извлечь различными пусковыми сигналами.

ФУНКЦИИ НОВОЙ КОРЫ

Память и обучение являются функциями большей части мозга, но центры, контролирующие механизмы речи, располагаются в новой коре. Речь и другие интеллектуальные функции получили специфическое развитие у человека. Согласно современным взглядам, язык представляет собой врождённый навык, для полного формирования которого необходима языковая среда. В сравнительно-анатомическом плане именно у человека особенно развиты три большие **ассоциативные области** (рис. 17-2): *лобная* (расположена кпереди от префронтальной области), *теменно-височная* (между соматосенсорной областью и зрительной корой, распространена на заднюю порцию височной доли) и *височная*, протянувшаяся от нижней части височной доли к лимбической системе.

- **Связи коры**. Нейронные связи внутри новой коры составляют исключительно сложную нервную сеть. Все области коры больших полушарий имеют богатые афферентно-эфферентные связи с глубокими структурами мозга (см. рис. 17-2). Особен-

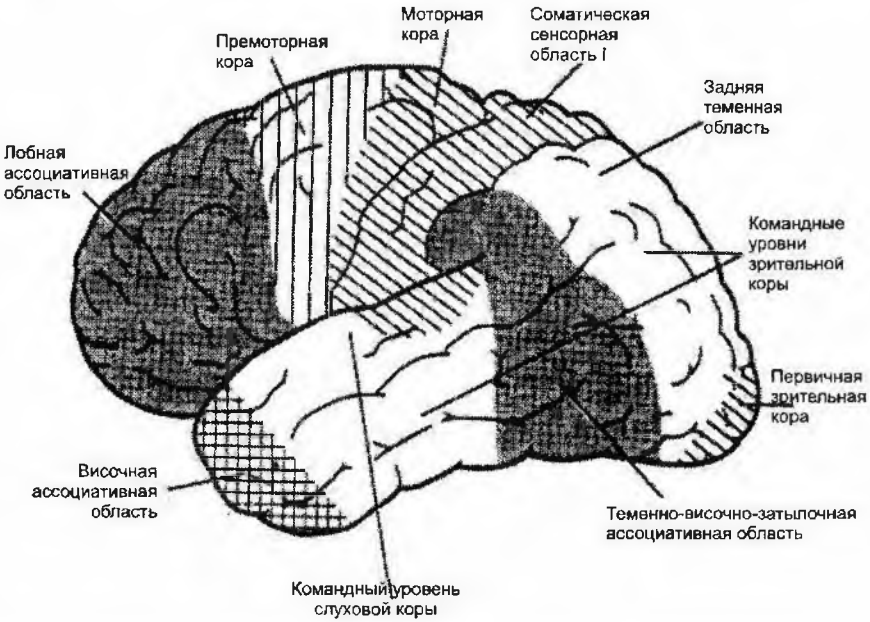


Рис. 17-2. Кора больших полушарий. Показаны первичные сенсорная и моторная области и ассоциативные области.

но важны взаимоотношения между корой больших полушарий и таламусом.

- **Пластичность связей.** Обширные нервные связи коры не являются неизменными: в сенсорной и других областях они могут изменяться сравнительно быстро, отражая степень использования коркового представительства конкретной периферической структуры (конечность, пальцы и т.д.).

Специализация и доминирование полушарий. В настоящее время общепринято, что большие полушария головного мозга человека *асимметричны*. Функции устной и письменной речи и их понимание в большей степени зависят от одного из полушарий мозга. Это так называемое *доминирующее полушарие*, имеющее отношение к понятиям категорий и символов. При этом другое полушарие специализируется на функциях пространственно-временных взаимоотношений: отвечает за узнавание лиц, идентификацию предметов

и объектов по их форме, за распознавание музыкальных звуков. Следовательно, концепцию «полушарного доминирования» целесообразно заменить концепцией «дополнительной специализации полушарий». Одно полушарие служит для последовательно аналитических процессов (включая речевые функции). Это левое (так называемое *категориальное*) полушарие. Другое полушарие необходимо для зрительно-пространственных взаимоотношений. Это правое, так называемое *репрезентативное полушарие*.

- **Специализация** полушарий имеет отношение к ведущей роли руки, определяемой генетически. У 96% праворуких людей (правши составляют 91% населения) левое полушарие — ведущее (категорийное). У 4% преобладающим является правое полушарие. Приблизительно у 15% леворуких людей (левши) доминирует правое полушарие, у 15% нет чёткой латерализации, а у 70% леворуких субъектов левое полушарие доминирующее. Нарушение способности обучаться чтению (дислексия) выявляется у леворуких в 12 раз чаще, чем у праворуких. Однако специальные таланты у леворуких в среднем выше: непропорционально большое количество артистов, музыкантов и математиков — левши. По неясным причинам продолжительность жизни леворуких короче, чем у правшей.
- **Анатомические различия** между двумя полушариями. Правая лобная доля в норме толще, чем левая, а левая затылочная доля шире, чем правая затылочная доля. Часть верхней поверхности левой височной доли у праворуких в норме больше, чем у леворуких.
- **Химические различия**. В путях между полосатым телом и чёрным веществом содержание дофамина у правшей выше в левом полушарии, у левшей — в правом.

Интеллектуальные функции мозга

Восприятие речи — важнейшее свойство человеческого мозга. Появление у человека второй сигнальной системы позволило осуществлять абстрактные формы отражения окружающей действительности в виде словесных понятий и представлений, а также суждений и умозаключений (мышление и сознание). Функцию речи выполняют разные области коры, в том числе и специфические области Вернике и Брока (рис. 17-3, А).

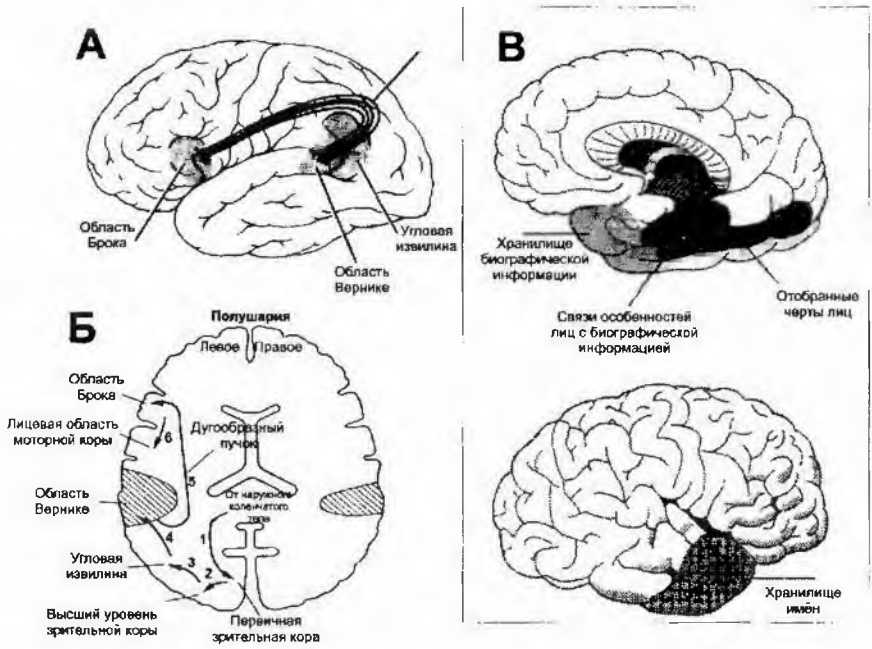


Рис. 17-3. Некоторые функции коры мозга. А — области левого полушария, имеющие отношение к функции речи; Б — пути движения импульсов при назывании видимого объекта (горизонтальное сечение мозга, цифры обозначают путь движения импульсов); В — области правого полушария правши, имеющие отношение к распознаванию лица

- **Область Вернике**. Соматическая, слуховая и зрительная ассоциативные области коры соприкасаются на границе задней трети верхней височной извилины, где смыкаются височная, теменная и затылочная доли. Этот отдел мозга особенно высоко развит в левом полушарии правшей. Он играет решающую роль в высшей функции мозга — функции понимания (или, как обычно говорят, ума). Этот отдел мозга называют по-разному (гностическая, понятийная, третичная ассоциативная область), но он более известен как сенсорный центр речи (центр Вернике).
- **Область Брока**. Область Вернике посредством дугообразного пучка соединяется с двигательным центром речи — об-

ластью Брока, расположенной в нижнем отделе третьей лобной извилины (см. рис. 17-3, А).

- **Задняя верхняя височная доля левого полушария**
  - ✧ **Центр Вернике**. После повреждения этой области человек может хорошо слышать и даже узнавать различные слова, но он теряет способность понимать смысл услышанного. Более того, человек может сохранять способность читать, но не понимает смысла прочитанного. Электрическая стимуляция области Вернике вызывает появление сложных картин: человек может видеть зрительные сцены и вспоминать детство, у него возможны слуховые галлюцинации в виде специфических музыкальных пьес и даже слов знакомых людей, что подтверждает важную роль центра Вернике в понимании различных форм сенсорного опыта.
  - ✧ **Область Брока** детально обрабатывает информацию, полученную из области Вернике. Она координирует процесс вокализации, направляя сигналы в моторную кору, которая вызывает соответствующие движения губ, языка и гортани. Вероятные этапы передачи информации, когда человек видит и называет знакомое лицо, показаны на рис. 17-3, Б.
  - ✧ **Угловая извилина** (зрительный центр речи, см. рис. 17-3, А, Б) обеспечивает перевод прочитанной словесной информации в акустическую форму для передачи в область Вернике. Если функция этого центра нарушена, то человек может понимать произнесённые слова. Он видит слова и даже знает, что это за слова, но не может объяснить их значение (дислексия, или словесная слепота).
- **Теменно-затылочно-височная кора правого полушария**. Поражение области Вернике, расположенной, как правило, в левом полушарии, приводит к потере почти всех интеллектуальных функций, связанных с речью или словесными символами: теряется способность к чтению, к осуществлению математических и логических операций, но многие способности, относящиеся к функциям височной доли и области угловой извилины противоположного полушария, остаются. Так, правое полушарие обеспечивает понимание и интерпретацию музыки, невербального и зрительного опыта, пространственных взаимоотношений между индивидуумом и его окружением, понимание «языка тела» и интонаций голоса, а также различ-

ного соматического опыта. Таким образом, когда говорится о «доминирующем» левом полушарии, то доминирование относится к интеллектуальным функциям, основанным на использовании речи, но правое полушарие может доминировать в других видах умственной деятельности.

- **Префронтальная ассоциативная область** имеет свои собственные интеллектуальные функции, что было выяснено в результате наблюдений за пациентами, перенёсшими операцию префронтальной лоботомии. Префронтальная лоботомия приводит к утрате:
  - ✧ способности разрешать комплексные проблемы;
  - ✧ способности отслеживать последовательность действий при осуществлении сложной задачи;
  - ✧ способности одновременно выполнять несколько заданий;
  - ✧ агрессивности и всех амбиций;
  - ✧ оценки адекватности поведения, включая утрату моральных и сдерживающих факторов;
  - ✧ возможности разрешать вопросы, требующие напряжения мысли. Настроение быстро изменяется от умиления к гневу, от слёз к ярости. Помимо этого, префронтальная область способствует совершенствованию мышления, углубляя его и усиливая абстрагированность за счёт объединения разнообразной информации. Объединяя все временные элементы информации в рабочей памяти, мозг способен прогнозировать, планировать будущие действия и их последствия, выбирать оптимальное решение, разрешать сложные математические, юридические или философские проблемы, контролировать деятельность в соответствии с нормами морали.
- **Локализация других функций**. Неспособность распознавать лица (прозопагнозия) возникает при поражении медиальной части правой височной доли у правшей. Люди, страдающие этим заболеванием, могут узнавать формы и воспроизводить их, могут узнавать людей по голосам, но не могут определить знакомые лица, когда видят их. Последовательность событий (1–6) при обработке информации о лицах показана на рис. 17-3, Б.
- **Мышление и сознание**. Разрушение значительных отделов коры мозга не лишает человека возможности иметь свои мысли, но

уменьшает их глубину и степень отчёта о его окружении. *Элементарные мысли* в значительной степени определяются центрами нижнего уровня. Мысль о боли является хорошим примером сказанного, так как электрическая стимуляция коры больших полушарий может вызвать боль умеренной силы, в то время как стимуляция некоторых областей гипоталамуса, миндалевидного тела и промежуточного мозга способна вызывать мучительную боль. Напротив, некоторые мысленные представления (прежде всего зрительные) реализуются преимущественно в коре больших полушарий (так, при утрате зрительной коры полностью теряется способность воспринимать форму или цвет).

Возбуждение лимбической системы, таламуса и ретикулярной формации ответственно за общую природу восприятия таких качеств, как приятное, неприятное, боль, комфорт, грубые модальности ощущения, локализация больших участков тела и другие общие характеристики. Специфическая стимуляция коры мозга определяет очень дискретные характеристики мысли, такие как специфическая локализация ощущений на поверхности тела и объекты в поле зрения.

Обобщение главы

Память и обучение осуществляются корой головного мозга и лимбической системой.

Декларативная и недекларативная память вовлекает различные структуры ЦНС.

Кора головного мозга функционально подразделяется на области, контролирующие когнитивные функции нервной системы.

Речь — функция мозга, располагающаяся, как правило, в левом полушарии. Это доминирование наблюдается и у праворуких, и у леворуких людей.

Холинергическая иннервация ассоциирована с когнитивной функцией мозга.

Глава 18

ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА

Для эндокринной системы ключевым является понятие «гормон». **Гормоны** — межклеточные гуморальные химические регуляторы — секретируются во внутреннюю среду организма (преимущественно в кровь) из специализированных (эндокринных) клеток и действуют на клетки-мишени, содержащие молекулы рецепторов к конкретным гормонам. Такое дистантное (через кровоток) взаимодействие между клетками-продуцентами гормонов и клетками-мишенями известно как **эндокринная регуляция**. Паракринная регуляция подразумевает эффекты гормонов, влияющих путём диффузии на соседние клетки-мишени, а аутокринная — непосредственно на секретирующие эти гормоны клетки (см. рис. 4-7). Имеется также много других «неклассических» продуцирующих гормоны желёз. Сюда относится ЦНС, почки, желудок, тонкая кишка, кожа, сердце и плацента. Новейшие исследования в клеточной и молекулярной биологии постоянно расширяют наши представления об эндокринной системе, например открытие *лептина* — гормона, образующегося из жировых клеток.

Информационные межклеточные взаимодействия, осуществляемые гормонами, укладываются в указанную ниже последовательность событий: **«сигнал (гормон) → рецептор → (второй посредник) → физиологический ответ»**. Физиологические концентрации гормонов, осуществляющих гуморальную регуляцию функций, колеблются в пределах 10^{-7}—10^{-12} М, т.е. гормоны эффективны в крайне низких концентрациях.

Разнообразные гормоны и гормональные системы регулируют практически все функции организма, включая метаболизм, репродукцию, рост и развитие, водный и электролитный баланс и поведение. Регуляцию активности многих эндокринных желёз осуществляют при помощи механизмов обратной связи гипофиз и гипоталамус.

Синтез некоторых гормонов (адреналин, норадреналин и др.) непосредственно не зависит от регулирующего влияния гипофиза и контролируется симпатической нервной системой.

Химия гормонов

По химической структуре гормоны, а также другие биологически активные вещества регуляторного характера (например, факторы роста, интерлейкины, интерфероны, хемокины, ангиотензины, Пг и ряд других) подразделяются на пептидные, стероидные, производные аминокислот и арахидоновой кислоты.

- **Пептидные гормоны** относятся к полярным веществам, которые не могут непосредственно проникать через биологические мембраны. Поэтому для их секреции используется механизм экзоцитоза. По этой же причине рецепторы пептидных гормонов встроены в плазматическую мембрану клетки-мишени, а передачу сигнала к внутриклеточным структурам осуществляют вторые посредники.
- **Стероидные гормоны** — минералокортикоиды, глюкокортикоиды, андрогены, эстрогены, прогестины, кальцитриол. Эти соединения — производные холестерола — относятся к неполярным веществам, поэтому они свободно проникают через биологические мембраны. По этой причине секреция стероидных гормонов происходит без участия секреторных пузырьков. По этой же причине рецепторы неполярных молекул расположены внутри клетки-мишени. Такие рецепторы в общем виде называются ядерными.
- **Производные аминокислот** — тирозина (йодсодержащие гормоны щитовидной железы, норадреналин, адреналин и дофамин), гистидина (гистамин), триптофана (мелатонин и серотонин).
- **Производные арахидоновой кислоты** (эйкозаноиды, или простаноиды). Эйкозаноиды (от греч. *eikosi* — двадцать) состоят (как и арахидоновая кислота) из 20 атомов углерода. К ним относятся простагландины (Пг), тромбоксаны, простациклины, лейкотриены, гидроксиэйкозотетраеноевая (HETE, от англ. hydroxyeicosatetraenoic) и эпоксиэйкозотриеноевая кислоты, а также производные этих кислот. Все эйкозаноиды обладают высокой и разносторонней физиологической активностью, многие из них функционируют только внутри клетки.

Механизмы действия гормонов на клетки-мишени

Информационные межклеточные взаимодействия, реализуемые в эндокринной системе, предусматривают такую последовательность событий:

гормон → рецептор клетки-мишени → (второй посредник) → ответ клетки-мишени

Каждый гормон оказывает на клетку-мишень регулирующий эффект тогда и только тогда, когда он в качестве лиганда связывается со специфичным для него белком-рецептором в составе клетки-мишени.

Циркуляция в крови. Гормоны циркулируют в крови либо свободно, либо в комплексе со связывающими их белками (T_4, T_3, стероидные гормоны, инсулиноподобные факторы роста, гормон роста). Связывание с такими белками существенно увеличивает время полужизни гормонов. Так, T_4 в составе комплекса циркулирует около 1 нед, тогда как время полужизни свободного T_4 составляет несколько минут.

Обобщение раздела

Эндокринная система интегрирует функции органов и систем посредством гормонов, которые секретируются как из классических эндокринных желёз, так и из органов и тканей, первичная функция которых не является эндокринной.

Гормоны могут посылать сигналы клеткам, которые их вырабатывают (аутокринная регуляция), или соседним клеткам (паракринная регуляция), классические эндокринные железы выделяют химические сигналы в кровь, которые достигают отдалённых тканевых мишеней.

Клетки-мишени распознают гормоны в зависимости от специфических высокородственных рецепторов, которые могут располагаться на поверхности клеток, внутри цитоплазмы или на мишени клеточного ядра.

Гормональные сигналы организованы в иерархическую систему обратных связей, каскады, усиливающие эффекты в миллионы раз и подчас определяющие характер выделяемого секрета.

Большинство гормонов оказывает разнообразное воздействие и обладают способностью наряду с другими гормонами контролировать жизненно важные параметры.

Химически гормоны могут быть метаболитами отдельных аминокислот, пептидов или метаболитами холестерина и в зависимо-

сти от их растворимости транспортироваться в кровь в свободном (амины и пептиды) или в связанном с транспортными белками виде (стероидные и тиреоидные гормоны).

ГОРМОНЫ И ИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

В этом разделе дана физиологическая характеристика различных гормонов, синтезируемых и секретируемых клетками эндокринной системы.

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНАЯ СИСТЕМА

Часть промежуточного мозга — гипоталамус — и отходящий от его основания гипофиз анатомически и функционально составляют единое целое — гипоталамо-гипофизарную эндокринную систему (см. рис. 16-2, В, Г).

Гипоталамус

В нейросекреторных нейронах гипоталамуса синтезируются нейропептиды, поступающие в переднюю (рилизинг-гормоны) и заднюю (окситоцин и вазопрессин) доль гипофиза.

Рилизинг-гормоны

Гипоталамические рилизинг-гормоны (от англ. *releasing hormone*) — группа нейрогормонов, мишенями которых являются эндокринные клетки передней доли гипофиза. С функциональной точки зрения рилизинг-гормоны подразделяются на либерины (рилизинг-гормоны, способствующие усилению синтеза и секреции соответствующего гормона в эндокринных клетках передней доли гипофиза) и статины (рилизинг-гормоны, подавляющие синтез и секрецию гормонов в клетках-мишенях). К гипоталамическим либеринам относятся соматолиберин, гонадолиберин, тиреолиберин и кортиколиберин, а статины представлены соматостатином и пролактиностатином.

- **Соматостатин** — мощный регулятор функций эндокринной и нервной системы, *ингибирующий* синтез и секрецию множества гормонов и секретов.

- **Соматолиберин.** Гипоталамический соматолиберин стимулирует секрецию гормона роста в передней доле гипофиза.
- **Гонадолиберин (люлиберин) и пролактиностатин.** Ген *LHRH* кодирует аминокислотные последовательности для гонадолиберина и пролактиностатина. Гонадолиберин — важнейший нейрорегулятор репродуктивной функции; он *стимулирует* синтез и секрецию ФСГ и ЛГ в продуцирующих гонадотрофы клетках, а пролактиностатин *подавляет* секрецию пролактина из лактотрофных клеток передней доли гипофиза. Люлиберин — декапептид.
- **Тиреолиберин** — трипептид, который синтезируется многими нейронами ЦНС (в том числе нейросекреторными нейронами паравентрикулярного ядра). Тиреолиберин *стимулирует* секрецию пролактина из лактотрофов и тиреотропина из тиреотрофов передней доли гипофиза.
- **Кортиколиберин** синтезируется в нейросекреторных нейронах паравентрикулярного ядра гипоталамуса, плаценте, Т-лимфоцитах. В передней доле гипофиза кортиколиберин стимулирует синтез и секрецию АКТГ и других продуктов экспрессии гена проопиомеланокортина.
- **Меланостатин** подавляет образование меланотропинов.

Либерины и статины по аксонам гипоталамических нейронов достигают срединного возвышения, где они секретируются в кровеносные сосуды портальной системы кровотока, далее по воротным венам гипофиза эти нейрогормоны поступают в переднюю долю гипофиза и регулируют активность её эндокринных клеток (табл. 18-1, см. рис. 16-2, В, Г).

Таблица 18-1. Эффекты гипоталамических нейрогормонов на секрецию гормонов аденогипофиза [11]

Нейрогормон	Гормон гипофиза	Эффект
ТТГ-РГ	ТТГ, пролактин	↑
Кортиколиберин	АКТГ	↑
Соматолиберин	СТГ	↑
Пролактиностатин	Пролактин	↓
Меланостатин	Меланотропины	↓
Соматостатин	СТГ, ТТГ, АКТГ	↓
Люлиберин	Лютропин (ЛГ), ФСГ	↑

- **Роль дофамина**. Промежуточный продукт метаболизма тирозина и предшественник норадреналина и адреналина — катехоловый амин дофамин (3-гидрокситирамин), поступающий к клеткам передней доли гипофиза через кровь, — ингибирует секрецию ФСГ, лютропина (ЛГ), ТТГ и пролактина.

Гормоны задней доли гипофиза

Нанопептиды вазопрессин и окситоцин синтезируются в перикарионах нейросекреторных нейронов паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса, транспортируются по их аксонам в составе гипоталамо-гипофизарного пути в заднюю долю гипофиза, где и секретируются в кровь (см. рис. 16-2, Г). Сигналом к секреции является импульсная активность этих же самых нейросекреторных нейронов.

- **Вазопрессин** (аргинин-вазопрессин, антидиуретический гормон — АДГ) оказывает *антидиуретический* (регулятор реабсорбции воды в канальцах почки) и *сосудосуживающий* (вазоконстриктор) *эффекты* (эти эффекты гормона вызывают повышение системного АД). Главная функция АДГ — *регуляция обмена воды* (поддержание постоянного осмотического давления жидких сред организма), что происходит в тесной связи с обменом натрия.
  - ✧ Секрецию АДГ *стимулируют* гиповолемия через барорецепторы каротидной области, гиперосмоляльность через осморецепторы гипоталамуса, переход в вертикальное положение, стресс, состояние тревоги.
  - ✧ Секрецию АДГ *подавляют* алкоголь, α-адренергические агонисты, глюкокортикоиды.
- **Окситоцин** *стимулирует* сокращение ГМК миометрия в родах, при оргазме, в менструальной фазе, секретируется при раздражении соска и околососкового поля и *стимулирует* сокращение миоэпителиальных клеток, составляющих альвеолы лактирующей молочной железы (рефлекс молокоотделения).

Передняя доля гипофиза

В передней доле синтезируются и секретируются так называемые тропные гормоны и пролактин. Тропными называют гормоны, мишенями которых являются другие эндокринные клетки.

По химической структуре гормоны аденогипофиза являются либо пептидными гормонами, либо гликопротеинами.

- **Гликопротеины** — тиреотропный гормон и гонадотропины (лютеинизирующий гормон — ЛГ и фолликулостимулирующий гормон — ФСГ).
- **Полипептидные гормоны** — гормон роста, адренокортикотропный гормон (АКТГ) и пролактин. При экспрессии гена проопиомеланокортина, помимо АКТГ, происходит синтез и секреция ряда других пептидов: β- и γ-липотропинов, меланокортинов (α-, β- и γ-меланотропины), β-эндорфина, АКТГ-подобного пептида, при этом установлено, что меланотропины выполняют гормональную функцию; функции остальных пептидов изучены недостаточно.

Гормоны роста

Гормон роста (соматотрофный гормон — СТГ, соматотропин) нормально синтезируется только в ацидофильных клетках (соматотрофы) передней доли гипофиза. Другой гормон роста — **хорионический соматомаммотрофин** (плацентарный лактоген). Эффекты гормонов роста опосредуют инсулиноподобные факторы роста — соматомедины. Гормоны роста — анаболики, они стимулируют рост всех тканей.

- **Регуляторы экспрессии** (табл. 18-2).

Таблица 18-2. Стимулирующее и подавляющее влияние на секрецию гормона роста

Стимуляция	Торможение
↓ [глюкоза крови]	↑ [глюкоза крови]
↓[свободные жирные кислоты в крови]	↑ [свободные жирные кислоты в крови]
Голодание, белковая недостаточность	Возраст
Травма, стресс, эмоциональное возбуждение, мышечная работа	Ожирение
Тестостерон, эстрогены	Экзогенный СТГ
Глубокий сон (стадии II и IV)	Соматомедины
Соматолиберин	Соматостатин

- **Суточная периодичность секреции.** СТГ поступает в кровь циклически — «взрывами секреции», чередующимися с периодами прекращения секреции (продолжительность такого цик-

ла измеряется минутами). Пик секреции СТГ приходится на третью и четвёртую фазы сна.

- **Возрастные изменения секреции СТГ**. Содержание СТГ в плазме крови максимально в раннем детском возрасте, постепенно оно уменьшается с возрастом и составляет в 5–20 лет 6 нг/мл (с пиком в стадии пубертата), в 20–40 лет 3 нг/мл, после 40 лет — 1 нг/мл.
- **Функции**
  - ✧ **СТГ — анаболический гормон**, стимулирующий рост всех клеток за счёт увеличенного поступления в клетки аминокислот и усиления синтеза белка. Наиболее очевидны долговременные эффекты СТГ на рост костей. При этом мишенями СТГ являются клетки эпифизарной хрящевой пластинки длинных трубчатых костей и остеобласты периоста и эндоста.
  - ✧ **Метаболические эффекты** СТГ двухфазны, направлены на поддержание уровня глюкозы в крови и на обеспечение энергетических затрат организма.
  - ✧ **Начальная фаза** (инсулиноподобный эффект). СТГ *увеличивает* поглощение глюкозы мышцами и жировой тканью, а также поглощение аминокислот и синтез белка мышцами и печенью. Одновременно СТГ угнетает липолиз в жировой ткани. Через несколько минут развивается отсроченная фаза эффектов СТГ.
  - ✧ **Отсроченная фаза** (антиинсулиноподобный, или диабетогенный эффект). Спустя несколько десятков минут происходит *угнетение* поглощения и утилизации глюкозы (содержание глюкозы в крови увеличивается) и *усиление* липолиза (содержание свободных жирных кислот в крови увеличивается).
  - ✧ **Обмен белка**. СТГ стимулирует поступление аминокислот и синтез белка в клетках (анаболический эффект).
  - ✧ **Жировой обмен**. СТГ усиливает липолиз, освобождающиеся при этом жирные кислоты используются для пополнения энергетических затрат клеток.
  - ✧ *В итоге под влиянием СТГ изменяется очерёдность использования веществ, необходимых для получения энергии*: используются жиры, а не углеводы или белки. Поскольку СТГ имеет анаболический эффект, это приводит к увеличению массы тела без накопления жиров.

- **Циркуляция в крови**. Время полужизни СТГ в крови составляет около 25 мин. Примерно 40% выделившегося СТГ образует комплекс с СТГ-связывающим белком, при этом продолжительность полужизни СТГ значительно возрастает.
- **Рецептор СТГ** относится (вместе с рецепторами пролактина, ряда интерлейкинов и эритропоэтина) к семейству цитокиновых рецепторов (связанные с тирозинкиназой рецепторы). СТГ связывается также с рецептором пролактина.
- **Соматомедины С и А** (полипептиды из 70 и 67 аминокислотных остатков соответственно) опосредуют эффекты СТГ, выступая в качестве аутокринных факторов роста. Оба соматомедина имеют выраженную структурную гомологию с проинсулином, поэтому их также называют инсулиноподобными факторами роста. Рецепторы соматомединов, как и рецептор инсулина, относятся к рецепторным тирозинкиназам. Соматомедин С, связываясь с его рецепторами, *стимулирует* синтез гипофизарного СТГ и гипоталамического соматостатина и *подавляет* синтез гипоталамического соматолиберина.

Адренокортикотропный гормон

Адренокортикотропный гормон (АКТГ, кортикотропин). Структуру АКТГ кодирует ген проопиомеланокортина.

- **Суточный ритм**. Секреция АКТГ начинает расти после засыпания и достигает пика при пробуждении.
- **Функции**. АКТГ *стимулирует* синтез и секрецию гормонов коры надпочечников (преимущественно глюкокортикоида кортизола).
- **Рецепторы АКТГ** (АКТГ связывается с рецептором меланокортина типа 2) относятся к мембранным, связанным с G-белком (активирует аденилатциклазу, что при помощи цАМФ в конечном счёте активирует многочисленные ферменты синтеза глюкокортикоидов).

Меланокортины

Меланокортины (меланотропины) контролируют пигментацию кожи и слизистых оболочек. Экспрессия АКТГ и меланокортинов в значительной степени сочетается. Меланостатин *подавляет* секрецию меланотропинов (вероятно, и АКТГ). Известно несколько типов рецепторов меланокортинов; через тип 2 этих рецепторов осуществляется также воздействие АКТГ.

Гонадотропные гормоны

К этой группе относят гипофизарные **фоллитропин** (фолликулостимулирующий гормон — ФСГ) и **лютропин** (ЛГ, лютеинизирующий гормон), а также **хорионический гонадотропин** (ХГТ) плаценты.

- **Фолликулостимулирующий гормон** (ФСГ, фоллитропин) у женщин вызывает рост фолликулов яичника, у мужчин регулирует сперматогенез (мишени ФСГ — клетки Сертоли).
- **Лютеинизирующий гормон** (ЛГ, лютропин) стимулирует синтез тестостерона в клетках Ляйдига яичек (у мужчин ЛГ иногда называют стимулирующим интерстициальные клетки гормоном), синтез эстрогенов и прогестерона в яичниках, стимулирует овуляцию и образование жёлтого тела в яичниках.
- **Хорионический гонадотропин** (ХГТ) синтезируется клетками трофобласта с 10–12-го дня развития. При беременности ХГТ взаимодействует с клетками жёлтого тела и *стимулирует* синтез и секрецию прогестерона.

Тиреотропный гормон

Тиреотропный гормон гликопротеиновой природы (ТТГ, тиреотропин) стимулирует синтез и секрецию йодсодержащих гормонов щитовидной железы (T_3 и T_4). Тиреотропин стимулирует дифференцировку эпителиальных клеток щитовидной железы (кроме так называемых светлых клеток, синтезирующих тиреокальцитонин) и их функциональное состояние (включая синтез тиреоглобулина и секрецию T_3 и T_4).

Пролактин

Пролактин ускоряет развитие молочной железы и стимулирует секрецию молока. Синтез пролактина происходит в ацидофильных аденоцитах (лактотрофы) передней доли гипофиза. Количество лактотрофов составляет не менее трети всех эндокринных клеток аденогипофиза. При беременности объём передней доли удваивается за счёт увеличения числа лактотрофов (гиперплазия) и увеличения их размеров (гипертрофия). Главная функция пролактина — стимуляция функции молочной железы.

Обобщение раздела

Гипоталамо-гипофизарная ось представлена гипоталамусом, ередним и задним гипофизом.

Аргинин-вазопрессин и окситоцин синтезируются в нейронах гипоталамуса, аксоны которых заканчиваются в задней доле гипофиза.

Аргинин-вазопрессин увеличивает реабсорбцию воды почками в ответ на увеличение осмолярности крови или уменьшение объёма крови.

Окситоцин стимулирует отдачу молока молочной железой в ответ на сосание и мышечное сокращение матки в ответ на расширение шейки матки во время родов.

Гормоны АКТГ, СТГ, пролактин, ЛГ, ФСГ, ТТГ синтезируются в передней доле гипофиза и выделяются в ответ на гипоталамические рилизинг-гормоны, поступающие в кровь воротной циркуляции гипофиза.

ШИШКОВИДНОЕ ТЕЛО

Шишковидное тело (*corpus pineale*) — небольшой (5–8 мм) вырост промежуточного мозга, соединённый ножкой со стенкой третьего желудочка (рис. 18-1). Из паренхиматозных клеток этой железы — пинеалоцитов — в ликвор и кровь секретируется произ-

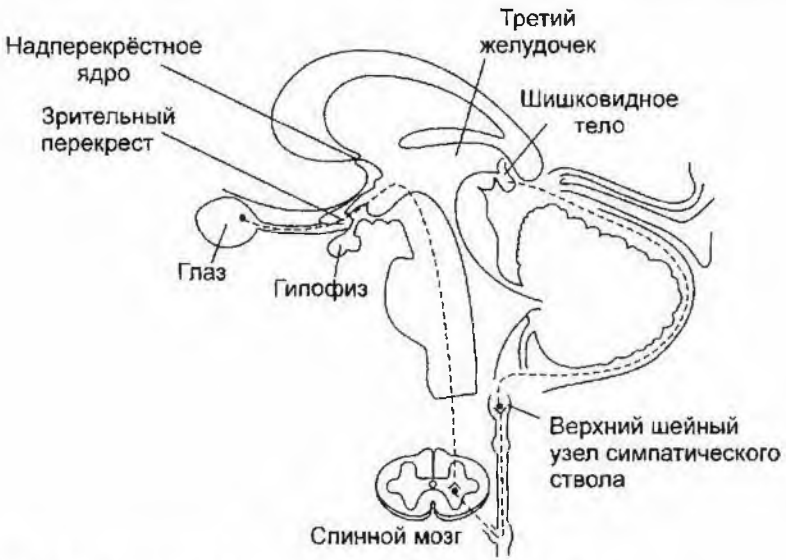


Рис. 18-1. Топография и иннервация шишковидной железы.

водное триптофана — **мелатонин**. Орган снабжён многочисленными постганглионарными нервными волокнами от верхнего шейного симпатического узла. Железа принимает участие в реализации циркадианных (околосуточных) ритмов.

- **Околосуточный ритм**. Циркадианный ритм — один из биологических ритмов (суточная, помесячная, сезонная и годовая ритмика), скоординированный с суточной цикличностью вращения Земли, несколько не соответствует 24 ч. Многие физиологические процессы, в том числе гипоталамическая нейросекреция, подчиняются околосуточному ритму.
- **Мелатонин** (*N*-ацетил-5-метокситриптамин) секретируется в ликвор и кровь преимущественно в ночные часы. Содержание мелатонина в плазме в ночное время составляет у детей в возрасте от 1 до 3 лет 250 пг/мл, у подростков — 120 пг/мл и у людей в возрасте 50–70 лет — 20 пг/мл. В то же время в течение дня содержание мелатонина составляет всего около 7 пг/мл у лиц любого возраста.
  - ✧ **Регуляция экспрессии мелатонина** происходит при взаимодействии норадреналина с α- и β-адренорецепторами пинеалоцитов: связанный с рецепторами G-белок (активация аденилатциклазы) в конечном счёте вызывает увеличение транскрипции гена арилалкиламин-*N*-ацетилтрансферазы — основного фермента синтеза мелатонина. Полная же цепочка событий — от сетчатки до пинеалоцитов — такова (см. рис. 18-1).
    - ✦ Изменение освещённости сетчатки через зрительный тракт и дополнительные пути оказывают влияние на разряды нейронов надперекрёстного ядра (ростровентральная часть гипоталамуса).
      - ■ Сигналы от сетчатки к гипоталамусу возникают не в палочках и колбочках, а в других клетках (возможно, амакринных) сетчатки, содержащих фотопигменты группы криптохромов.
      - ■ Надперекрёстное ядро содержит так называемые **эндогенные часы** — неизвестной природы генератор биологических ритмов (включая околосуточный), контролирующий продолжительность сна и бодрствования, пищевое поведение, секрецию гормонов и т.д. Сигнал

генератора — гуморальный фактор, секретируемый из надперекрёстного ядра (в том числе в ликвор).

- ✦ Сигналы от надперекрёстного ядра через нейроны паравентрикулярного ядра (*n. paraventricularis*) активируют преганглионарные симпатические нейроны боковых столбов спинного мозга (*columna lateralis*).
- ✦ Симпатические преганглионарные нервные волокна активируют нейроны верхнего шейного узла симпатического ствола.
- ✦ Постганглионарные симпатические волокна от верхнего шейного узла секретируют норадреналин, взаимодействующий с адренорецепторами плазмолеммы пинеалоцитов.

✧ **Эффекты мелатонина** изучены плохо, но известно, что мелатонин в гипоталамусе и гипофизе инициирует транскрипцию гена *Period-1* (один из генов, имеющих отношение к так называемым эндогенным часам).

- **Рецепторы мелатонина** — трансмембранные гликопротеины, связанные с G-белком (активация аденилатциклазы), — обнаружены в гипофизе, надперекрёстном ядре (*n. suprachiasmaticus*) гипоталамуса, в сетчатке, некоторых областях ЦНС и ряде других органов.

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

В клетках щитовидной железы происходит синтез двух химически и функционально разных классов гормонов — йодсодержащих (синтезируются в эпителиальных фолликулах железы) и продуктов экспрессии кальцитониновых генов (синтезируются в так называемых светлых клетках фолликулов — С-клетках).

- **Йодсодержащие гормоны** железы — производные тирозина. Тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3) усиливают обменные процессы, ускоряют катаболизм белков, жиров и углеводов, увеличивают ЧСС и сердечный выброс; они необходимы для нормального развития ЦНС.
- **Кальцитонин** (32-аминокислотный пептид) и **катакальцин** (21-аминокислотный пептид). Их функции антагонистичны эффектам ПТГ — гормона паращитовидной железы: кальцитонин уменьшает $[Ca^{2+}]$ в крови, стимулирует минерализацию

кости, усиливает почечную экскрецию Ca^{2+}, фосфатов и Na^+ (уменьшается их реабсорбция в канальцах почки).

- **Относящиеся к кальцитониновому гену пептиды** α и β (37 аминокислот) экспрессируются в ряде нейронов ЦНС и на периферии (особенно в связи с кровеносными сосудами). Их роль — участие в ноцицепции, пищевом поведении, а также в регуляции тонуса сосудов. Рецепторы к этим пептидам найдены в ЦНС, сердце, плаценте.

Йодсодержащие гормоны

Синтез и секреция йодсодержащих гормонов происходит в эпителиальных фолликулах щитовидной железы. Эти фолликулы имеют различную величину и форму (преимущественно округлую), состоят из стенки (образована одним слоем фолликулярных клеток) и полости фолликула, содержащей так называемый коллоид. Функцию фолликулярных клеток *стимулирует* тиреотропин. Фолликулярные клетки могут иметь различную высоту (от низкокубической до цилиндрической), что зависит от интенсивности их функционирования: высота клеток пропорциональна напряжённости осуществляемых в них процессов. Полный цикл синтеза и секреции йодсодержащих гормонов происходит между фолликулярными клетками и коллоидом (рис. 18-2).

Синтез йодсодержащих гормонов

Синтез и секреция T_4 и T_3 — многоэтапный процесс, находящийся под активирующим влиянием ТТГ.

- **Поглощение йода**. Йод в виде органических и неорганических соединений поступает в ЖКТ с пищей и питьевой водой. Транспорт йода из кровеносных капилляров в железу происходит за счёт встроенных в плазматическую мембрану базальной части фолликулярных клеток, составляющих молекулы трансмембранного переносчика ионов натрия и йода (так называемая йодная ловушка). Из верхушечной части фолликулярных клеток I поступает в коллоид при помощи анионного транспортёра (пендрин).
  - ✧ Суточная потребность организма в йоде составляет 150–200 мкг. Дефицит йода развивается при недостаточном поступлении йода с пищей и водой. Уменьшение синтеза

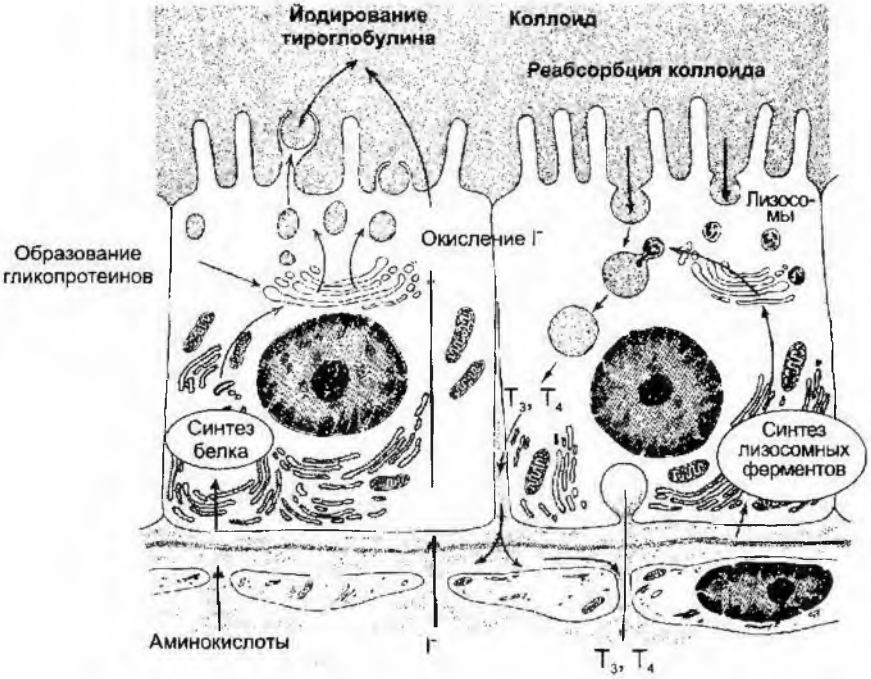


Рис. 18-2. Этапы синтеза и секреции йодсодержащих гормонов [11]. В левой части рисунка направление процессов показано снизу вверх (из просвета кровеносных капилляров в фолликулярные клетки и далее в коллоид), в правой части рисунка — сверху вниз (из коллоида в фолликулярные клетки и далее в просвет капилляров).

тиреоидных гормонов возникает, когда потребление йода уменьшается ниже 10 мкг/сут.

✧ Соотношение концентраций I^- в железе и концентрации I^- в сыворотке крови в норме составляет 25:1.

- **Окисление йода** ($I^- \rightarrow I^+$) происходит при помощи йодидпероксидазы (тиреопероксидаза) сразу после поступления в коллоид. Этот же фермент катализирует присоединение окисленного йода к остаткам тирозина в составе молекул тиреоглобулина.

- **Тиреоглобулин**. Этот содержащий 115 остатков тирозина гликопротеин синтезируется в фолликулярных клетках и секретируется в коллоид. Это так называемый незрелый тиреоглобулин.
- **Йодирование тиреоглобулина**
  - ✧ Созревание тиреоглобулина происходит примерно в течение 2 сут на верхушечной поверхности фолликулярных клеток путём его йодирования при помощи тиреопероксидазы.
  - ✧ Под действием тиреопероксидазы окисленный йод реагирует с остатками тирозина, вследствие чего образуются монойодтирозины и дийодтирозины. Гормональной активностью моно- и дийодтирозины не обладают; оба соединения выделяются из фолликулярных клеток, но быстро захватываются обратно и дейодинируются. Две молекулы дийодтирозина конденсируются с образованием йодтиронина (T_4), а монойодтирозин и дийодтирозин — с образованием йодтиронина (T_3).
  - ✧ Зрелый тиреоглобулин (полностью йодированный) — прогормон йодсодержащих гормонов, форма их хранения в коллоиде.
- **Эндоцитоз и расщепление тиреоглобулина**
  - ✧ По мере необходимости зрелый тиреоглобулин поступает (интернализуется) из коллоида в фолликулярные клетки путём опосредованного рецепторами *N*-ацетилглюкозамина эндоцитоза.
  - ✧ Содержащие тиреоглобулин эндоцитозные пузырьки сливаются с лизосомами, где происходит расщепление тиреоглобулина и освобождение T_3 и T_4.
- **Секреция T_3 и T_4**
  - ✧ Образовавшиеся при расщеплении тиреоглобулина аминокислоты используются для новых процессов синтеза, а T_3 и T_4 из базальной части фолликулярных клеток поступают в кровь.
  - ✧ В норме щитовидная железа секретирует 80–100 мкг T_4 и 5 мкг T_3 в сутки. Ещё 22–25 мкг T_3 образуется в результате дейодирования T_4 в периферических тканях, преимущественно в печени.

Регуляция синтеза йодтиронинов

Синтез и секрецию йодтиронинов регулирует гипоталамо-гипофизарная система по механизму обратной связи (рис. 18-3).

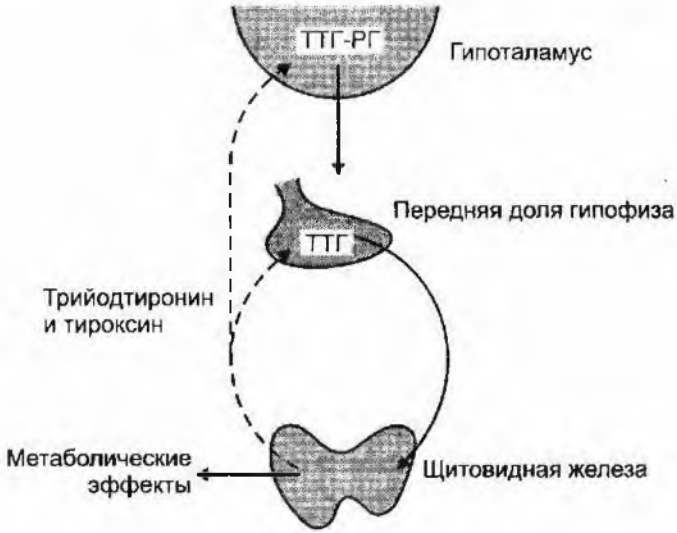


Рис. 18-3. Регуляторные взаимоотношения между гипоталамусом, аденогипофизом и щитовидной железой. Активирующие влияния — сплошная линия, тормозящие влияния — пунктирная линия. ТТГ-РГ — тиреотропин-рилизинг-гормон. Стимул для повышения секреции ТТГ-РГ и ТТГ — снижение концентрации йодтиронинов в крови.

Тироксин

Тироксин {β-[(3,5-дийодо-4-гидроксифенокси)-3,5-дийодофенил] аланин, *или* 3,5,3',5'-тетрайодтиронин, $C_{15}H_{11}I_4NO_4$, T_4, мол. масса 776,87} образуется из пары дийодтирозинов. Тироксин — основной йодсодержащий гормон, на долю T_4 приходится не менее 90% всего содержащегося в крови йода.

- **Транспорт в крови**. Не более 0,05% T_4 циркулирует в крови в свободной форме, практически весь тироксин находится в связанной с белками плазмы форме. Главный транспортный белок — тироксинсвязывающий глобулин (связывает 80% T_4), на долю тироксинсвязывающего преальбумина, а также альбумина приходится 20% T_4.
- **Время циркуляции** в крови (время полужизни) T_4 около 7 дней, при гипертиреозе 3–4 дня, при гипотиреозе — до 10 дней.

- ***L*-форма** тироксина физиологически примерно вдвое активнее рацемической (*DL*-тироксин), ***D*-форма** гормонально не активна.
- **Дейодирование наружного кольца** тироксина, частично происходящее в щитовидной железе, осуществляется преимущественно в печени и вызывает образование T_3.
- **Реверсивный трийодтиронин**. Дейодирование внутреннего кольца тироксина происходит в щитовидной железе, преимущественно в печени и частично в почке. В результате образуется реверсивный (обратный) T_3 — 3,3',5'-трийодтиронин, rT_3 (от англ. reverse), обладающий после рождения незначительной физиологической активностью.
  - ✧ Содержание rT_3 в амниотической жидкости намного выше, чем содержание rT_3 в крови матери. Это означает, что преобладающий йодсодержащий гормон плода — rT_3.

Трийодтиронин

Трийодтиронин [3,5,3'-трийодтиронин, *или* 4-(3-йодо-4-гидроксифенокси)-3,5-дийодофенилаланин, $C_{15}H_{12}I_3NO_4$, мол. масса 650,98] образуется из монойодтиронина и дийодтиронина (в щитовидной железе синтезируется около 15% циркулирующего в крови T_3, остальной трийодтиронин образуется при монодейодировании наружного кольца тироксина, происходящем преимущественно в печени). На долю T_3 приходится лишь 5% содержащегося в крови йода, но T_3 имеет существенное значение для организма и для реализации эффектов йодсодержащих гормонов.

- **Транспорт в крови**. Не более 0,5% T_3 циркулирует в крови в свободной форме, практически весь трийодтиронин находится в связанной форме.
- **Время циркуляции** в крови (время полужизни) T_3 составляет около 1,5 дня.
- **Физиологическая активность** T_3 примерно в четыре раза выше, чем у тироксина, но время полужизни намного меньше. Биологическая активность и T_3, и T_4 обусловлена несвязанной фракцией.
- **Катаболизм йодтиронинов**. T_3 и T_4 конъюгируются в печени с глюкуроновой или серной кислотой и секретируются с желчью, всасываются в кишечнике, дейодируются в почках и выделяются с мочой.

Рецепторы тиреоидных гормонов

Ядерные рецепторы тиреоидных гормонов — факторы транскрипции. Известно не менее трёх подтипов этих рецепторов: α_1, α_2 и β. α_1- и β-подтипы — трансформирующие гены *ERBA1* и *ERBA2* соответственно.

Функции йодсодержащих гормонов

Функции йодсодержащих гормонов многочисленны. T_3 и T_4 усиливают интенсивность обменных процессов, ускоряют катаболизм белков, жиров и углеводов, увеличивают ЧСС и сердечный выброс; они необходимы для нормального развития ЦНС. Крайне разнообразные эффекты йодсодержащих гормонов на клетки-мишени (ими практически являются все клетки организма) объясняются увеличением синтеза белков и потребления кислорода.

- **Синтез белков** увеличивается в результате активации транскрипции в клетках-мишенях, в том числе гена гормона роста. Йодтиронины расцениваются как синергисты гормона роста. При дефиците T_3 клетки гипофиза теряют способность к синтезу СТГ.
- **Потребление кислорода** возрастает в результате увеличения активности Na^+-, K^+-АТФазы.
- **Печень**. Йодтиронины ускоряют гликолиз, синтез холестерола и синтез желчных кислот. В печени и жировой ткани T_3 повышает чувствительность клеток к эффектам адреналина (стимуляция липолиза в жировой ткани и мобилизация гликогена в печени).
- **Мышцы**. T_3 увеличивает потребление глюкозы, стимулирует синтез белков и увеличение мышечной массы, повышает чувствительность к действию адреналина.
- **Теплопродукция**. Йодтиронины участвуют в формировании ответной реакции организма на охлаждение увеличением теплопродукции, повышая чувствительность симпатической нервной системы к норадреналину и стимулируя секрецию норадреналина.
- **Гиперйодтиронинемия**. Очень высокие концентрации йодтиронинов тормозят синтез белков и стимулируют катаболические процессы, что приводит к развитию отрицательного азотистого баланса.
- Физиологические эффекты действия гормонов щитовидной железы приведены в табл. 18-3.

- **Оценка функций щитовидной железы**
  - ✧ **Радиоиммунологический анализ** позволяет прямо измерять содержание T_3, T_4, ТТГ.
  - ✧ **Поглощение гормонов** смолами — непрямой метод определения связывающих гормоны белков.
  - ✧ **Индекс свободного тироксина** — оценка свободного T_4.
  - ✧ **Тест стимуляции ТТГ тиролиберином** определяет секрецию в кровь тиреотропина в ответ на внутривенное введение тиролиберина.
  - ✧ **Тесты выявления АТ к рецепторам ТТГ** выявляют гетерогенную группу Ig, связывающихся с рецепторами ТТГ эндокринных клеток щитовидной железы и изменяющих её функциональную активность.
  - ✧ **Сканирование** щитовидной железы при помощи изотопов технеция (**^{99m}Tc**) позволяет выявить области пониженного накопления радионуклида (*холодные* узлы), обнаружить эктопические очаги щитовидной железы или дефект паренхимы органа. ^{99m}Tc накапливается только в щитовидной железе, период полувыведения составляет всего 6 ч.
  - ✧ **Исследование поглощения радиоактивного йода** при помощи йода-123 (^{123}I) и йода-131 (^{131}I).
  - ✧ **Содержание йода в питьевой воде**. Проводится йодирование воды на водопроводных станциях.
  - ✧ **Пищевая соль**. В России запрещено выпускать нейодированную пищевую соль.
- **Тиреоидный статус** определяет эндокринную функцию щитовидной железы. **Эутиреоидия** — отсутствие отклонений. Заболевание щитовидной железы можно предположить при появлении симптомов недостаточности эндокринной функции (**гипотиреоз**), избыточных эффектов тиреоидных гормонов (**гипертиреоз**) либо при очаговом или диффузном увеличении щитовидной железы (**зоб**).

Таблица 18-3. Физиологическое действие тиреоидных гормонов

Объект действия	Специфическое действие
Развитие ЦНС	Торможение репликации нервных клеток Стимуляция роста тел нервных клеток Стимуляция ветвления дендритов Стимуляция скорости миелинизации аксонов

Окончание табл. 18-3

Рост тела	Стимуляция экспрессии гормона роста в соматотрофах Стимуляция синтеза многих структурных и ферментативных белков Ускорение кальцификации костей
Основной обмен организма	Регуляция скорости окислительного фосфорилирования, теплопродукции тела и потребления кислорода (эффект теплопродукции)
Метаболические процессы в организме	Стимуляция ассимиляционных и диссимиляционных механизмов углеводного, жирового и белкового метаболизма

Кальцитонин и катакальцин

С-клетки (произносят «си-клетки», от *англ.* calcitonin — кальцитонин) в составе фолликулов называют также парафолликулярными. Ген *CALC1* содержит нуклеотидные последовательности, кодирующие пептидные гормоны кальцитонин, катакальцин и относящийся к кальцитониновому гену пептид α. В щитовидной железе синтезируются регуляторы обмена Ca^{2+} — кальцитонин и катакальцин, пептид α в нормальной щитовидной железе не экспрессируется.

- **Кальцитонин** — пептид, содержащий 32 аминокислотных остатка, мол. масса 3421.
  - ✧ **Регулятор экспрессии** — $[Ca^{2+}]$ плазмы крови. Внутривенное введение кальция хлорида значительно увеличивает секрецию кальцитонина. β-Адренергические агонисты, дофамин, эстрогены, гастрин, холецистокинин, глюкагон и секретин также стимулируют секрецию кальцитонина.
  - ✧ **Функции** кальцитонина многообразны. Кальцитонин — один из регуляторов кальциевого обмена; функции кальцитонина антагонистичны функциям гормона паращитовидной железы.
    - ✦ **Уменьшение содержания Ca^{2+} в крови** (паратиреокрин *увеличивает* содержание Ca^{2+}).
    - ✦ **Стимуляция минерализации** кости (ПТГ *усиливает* резорбцию кости).
    - ✦ **Усиление почечной экскреции Ca^{2+}, фосфатов и Na^+** (уменьшается их реабсорбция в канальцах почки).

- ✦ **Желудочная и панкреатическая секреция**. Кальцитонин *уменьшает* кислотность желудочного сока и содержание амилазы и трипсина в соке поджелудочной железы.
- ✦ **Гормональная регуляция состояния костной ткани** (см. ниже).

✧ **Рецептор кальцитонина** относится к семейству рецепторов секретина, при связывании кальцитонина с рецептором в клетках-мишенях (например, остеокластах) увеличивается содержание цАМФ.

• **Катакальцин** — пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка, — выполняет те же функции, что и кальцитонин.

Обобщение раздела

Основными тиреоидными гормонами являются тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3), в состав которых входит йод.

Расщепление тиреоглобулина внутри фолликулярных клеток высвобождает тиреоидные гормоны из щитовидной железы.

ТСГ регулирует синтез и выделение тиреоидных гормонов путём активации аденилатциклазы и генерации цАМФ.

Концентрация тиреоидных гормонов в крови регулирует выделение ТСГ из передней доли гипофиза.

В периферических тканях фермент 5′-дейодиназа дейодинизирует T_4 в физиологически активный гормон T_3.

Тиреоидные гормоны являются важнейшими регуляторами развития ЦНС.

Тиреоидные гормоны стимулируют рост, регулируя выделение гормона роста из гипофиза, и оказывают прямое действие на ткани мишени, такие как кости.

Тиреоидные гормоны регулируют основной и промежуточный обмен веществ путем воздействия на синтез АТФ в митохондриях и через экспрессию генов, управляющих метаболическими ферментами.

Повышенная возбудимость и увеличение скорости метаболизма, приводящее к потере веса, свидетельствуют об избытке тиреоидного гормона (гипертиреоидизм).

Снижение величины основного обмена, приводящее к избыточному весу, характеризует дефицит тиреоидного гормона (гипотиреоидизм).

ОКОЛОЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Четыре небольшие паращитовидные железы расположены на задней поверхности и под капсулой щитовидной железы.

- Поскольку паращитовидные железы топографически связаны с щитовидной железой, при её хирургической резекции существует опасность удаления паращитовидных желёз. При этом развиваются гипокальциемия, тетания, судороги; возможна смерть.

Функция околощитовидных желёз — синтез и секреция Ca^{2+}-регулирующего пептидного гормона паратиреокрина (ПТГ). ПТГ вместе с кальцитонином и катакальцином щитовидной железы, а также с витамином D регулирует обмен кальция и фосфатов.

Гормоны

В паращитовидной железе синтезируются и секретируются в кровь паратиреокрин (ПТГ) и относящийся к ПТГ белок. Эти гормоны кодируют разные гены, но физиологическое значение относящегося к ПТГ белка значительно шире.

Паратиреокрин

Паратиреокрин (паратирин, паратгормон, гормон паращитовидной железы, паратиреоидный гормон, ПТГ) — полипептид из 84 аминокислотных остатков.

- **Регуляторы экспрессии ПТГ**
  - ✧ $[Ca^{2+}]$ сыворотки — **главный регулятор** секреции ПТГ. Ионы Ca^{2+} взаимодействуют с рецепторами Ca^{2+} (Ca^{2+}-сенсор) главных клеток паращитовидных желёз.
    - ✦ **Гипокальциемия** ($\downarrow[Ca^{2+}]$ в крови) *усиливает* секрецию ПТГ.
    - ✦ **Гиперкальциемия** ($\uparrow[Ca^{2+}]$ в крови) *уменьшает* секрецию ПТГ.
      - ■ Ca^{2+}-сенсор — трансмембранный гликопротеин, обнаруженный в главных клетках околощитовидных желёз, а также в эпителии почечных канальцев. Связывание Ca^{2+} с рецептором стимулирует фосфолипазу C, что приводит к освобождению ИТФ и диацилглицерола с последующим выбросом Ca^{2+} из его внутриклеточных депо. Увеличение внутриклеточного $[Ca^{2+}]$ активирует

протеинкиназу С. Конечный результат — *подавление* секреции ПТГ.

- ✧ Витамин D — **вспомогательный регулятор** экспрессии гена ПТГ. Рецепторы витамина D (кальцитриола) относятся к ядерным факторам транскрипции. Связывание комплекса «кальцитриол—рецептор кальцитриола» с ДНК *угнетает* транскрипцию гена ПТГ.
- ✧ **Ионы магния**. Пониженное содержание Mg^{2+} *стимулирует* секрецию ПТГ, избыток Mg^{2+} оказывает на неё тормозящий эффект.
- ✧ Секреция ПТГ *увеличивается* под влиянием активации β-адренергических рецепторов и цАМФ.

- **Рецепторы ПТГ** — трансмембранные гликопротеины, связанные с G-белком, — в значительном количестве содержатся в костной ткани (остеобласты) и корковой части почек (эпителий извитых канальцев нефрона). Известны два типа рецепторов ПТГ: тип I связывает ПТГ и относящийся к ПТГ белок, тип II — только ПТГ. При связывании лигандов с рецептором в клетках-мишенях не только увеличивается внутриклеточное содержание цАМФ, но и происходит активация фосфолипазы С (освобождение ИТФ и диацилглицерола, выброс Ca^{2+} из его внутриклеточных депо, активация Ca^{2+}-зависимых протеинкиназ).
- **Функции**. ПТГ поддерживает гомеостаз кальция и фосфатов.
  - ✧ ПТГ **увеличивает содержание кальция в крови**, усиливая резорбцию кости и вымывание кальция из костей, а также усиливая канальцевую реабсорбцию кальция в почках.
  - ✧ ПТГ **стимулирует образование кальцитриола** в почках, кальцитриол же усиливает всасывание кальция и фосфатов в кишечнике.
  - ✧ ПТГ **уменьшает реабсорбцию фосфатов в канальцах почки и усиливает их вымывание из костей.**

Обмен минералов и костная ткань

Кости формируют скелет организма, защищают и поддерживают жизненно важные органы, выполняют функцию депо кальция для нужд всего организма. В кости имеются две линии клеток — созидающая (остеогенные клетки → остеобласты → остеоциты) и разрушающая (многоядерные остеокласты). Клетки костной ткани

окружены костным матриксом. Различают незрелый (неминерализованный) костный матрикс — остеоид и зрелый (обызвествлённый, или кальцифицированный) костный матрикс.

Костный матрикс

Зрелый костный матрикс составляет 50% сухой массы кости и состоит из неорганической (50%) и органической (25%) частей и воды (25%).

- **Органическая часть**. Органические вещества костного матрикса синтезируют остеобласты. К макромолекулам органического матрикса относятся коллагены (коллаген типа I — 90–95% и коллаген типа V) и неколлагеновые белки (остеонектин, остеокальцин, протеогликаны, сиалопротеины, морфогенетические белки, протеолипиды, фосфопротеины), а также гликозаминогликаны (хондроитинсульфат, кератансульфат).
- **Неорганическая часть** в значительном количестве содержит два химических элемента — кальций (35%) и фосфор (50%), образующие кристаллы гидроксиапатита — $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2H_2O]$. В состав неорганической части кости также входят бикарбонаты, цитраты, фториды, соли Mg^{2+}, K^+, Na^+.
  - ✧ Кристаллы гидроксиапатита соединяются с молекулами коллагена через остеонектин. Такая связка делает кости исключительно устойчивыми к растяжению и сжатию.
  - ✧ В организме взрослого человека содержится около 1000 г кальция. 99% всего кальция находится в костях. Около 99% кальция костей входит в состав кристаллов гидроксиапатита. Лишь 1% кальция костей находится в виде фосфатных солей, именно они легко обмениваются между костью и кровью и играют роль буфера («обменный кальций»), когда изменяется концентрация кальция в плазме крови.

Минерализация остеоида

Остеоид — неминерализованный органический костный матрикс вокруг остеобластов, синтезирующих и секретирующих его компоненты. В дальнейшем остеоид минерализуется за счёт активности щелочной фосфатазы. Этот фермент осуществляет гидролиз эфиров фосфорной кислоты с образованием ортофосфата, который взаимодействует с Ca^{2+}, что приводит к образованию осадка в виде аморфного фосфата кальция $Ca_3(PO_4)_2$ и последующему формированию из него кристаллов гидроксиапатита.

Для нормальной минерализации остеоида особенно необходим 1α,25-дигидроксихолекальциферол (активная форма витамина D_3 — кальцитриол). Способствуя всасыванию кальция и фосфора в кишечнике, кальцитриол обеспечивает их необходимую концентрацию для запуска кристаллизационных процессов в костном матриксе. Прямо воздействуя на остеобласты, кальцитриол повышает активность щелочной фосфатазы в этих клетках, способствуя минерализации костного матрикса.

Клетки костной ткани

- **Остеобласты** активно синтезируют и секретируют вещества костного матрикса практически через всю поверхность клетки, что даёт возможность остеобласту окружить себя матриксом со всех сторон. По мере снижения синтетической и секреторной активности остеобласты становятся остеоцитами, замурованными в костный матрикс. И остеобласты, и остеоциты экспрессируют рецепторы ПТГ и кальцитриола.
- **Остеоциты** — зрелые неделящиеся клетки, расположенные в костных полостях, или лакунах. Тонкие отростки остеоцитов находятся в канальцах, отходящих в разные стороны от костных полостей (лакунарно-канальцевая система). Остеоциты поддерживают структурную целостность минерализованного матрикса, участвуют в регуляции обмена Ca^{2+} в организме. Эта функция остеоцитов находится под контролем со стороны Ca^{2+} плазмы крови и различных гормонов. **Лакунарно-канальцевая система** заполнена тканевой жидкостью, через которую осуществляется обмен веществ между остеоцитами и кровью. В канальцах постоянно циркулирует жидкость, что поддерживает диффузию метаболитов и обмен между лакунами и кровеносными сосудами надкостницы. Концентрация Ca^{2+} и PO_4^{3-} в лакунарно-канальцевой жидкости превышает критический уровень для спонтанного осаждения солей Ca^{2+}, что указывает на наличие секретируемых костными клетками ингибиторов осаждения, контролирующих процесс минерализации.
- **Остеокласты** — крупные многоядерные клетки системы мононуклеарных фагоцитов. Предшественники остеокластов — моноциты. Для дифференцировки остеокластов необходимы колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF) и

кальцитриол, а для их активизации — ИЛ-6 и продуцируемый остеобластами фактор дифференцировки остеокластов (лиганд остеопротегерина). Остеокласты расположены в области резорбции (разрушения) кости (рис. 18-4, I).

✧ Гофрированная каёмка остеокласта (рис. 18-4, II) — многочисленные цитоплазматические выросты, направленные к поверхности кости. Через мембрану выростов из остеокласта выделяется большое количество H^+ и Cl^-, что создаёт и поддерживает в замкнутом пространстве лакуны кислую среду (pH около 4), оптимальную для растворения солей кальция костного матрикса. Образование H^+ в цитоплазме остеокласта катализирует карбоангидраза II. Остеокласты содержат многочисленные лизосомы, ферменты которых (кислые гидролазы, коллагеназы, катепсин К) разрушают органическую часть костного матрикса.

Гормональная регуляция

Регуляция роста

Синтез макромолекул костного матрикса стимулируют кальцитриол, ПТГ, соматомедины, трансформирующий фактор роста β, полипептидные факторы роста из кости.

- **Соматомедины** стимулируют анаболические процессы в скелетных тканях (синтез ДНК, РНК, белка, включая протеогликаны), а также сульфатирование гликозаминогликанов. Активность соматомединов определяется гормоном роста (соматотропин).
- **Витамин С** необходим для образования коллагена. При дефиците этого витамина замедляется рост костей и заживление переломов.
- **Витамин А** поддерживает образование и рост кости. Недостаток витамина тормозит остеогенез и рост костей. Избыток витамина А вызывает зарастание эпифизарных хрящевых пластинок и замедляет рост кости в длину.

Регуляция минерализации

Кальцитриол, необходимый для всасывания Ca^{2+} в тонком кишечнике, поддерживает процесс минерализации. Кальцитриол стимулирует минерализацию на уровне транскрипции, усиливая экспрессию остеокальцина. Дефицит витамина D_3 приводит к на-

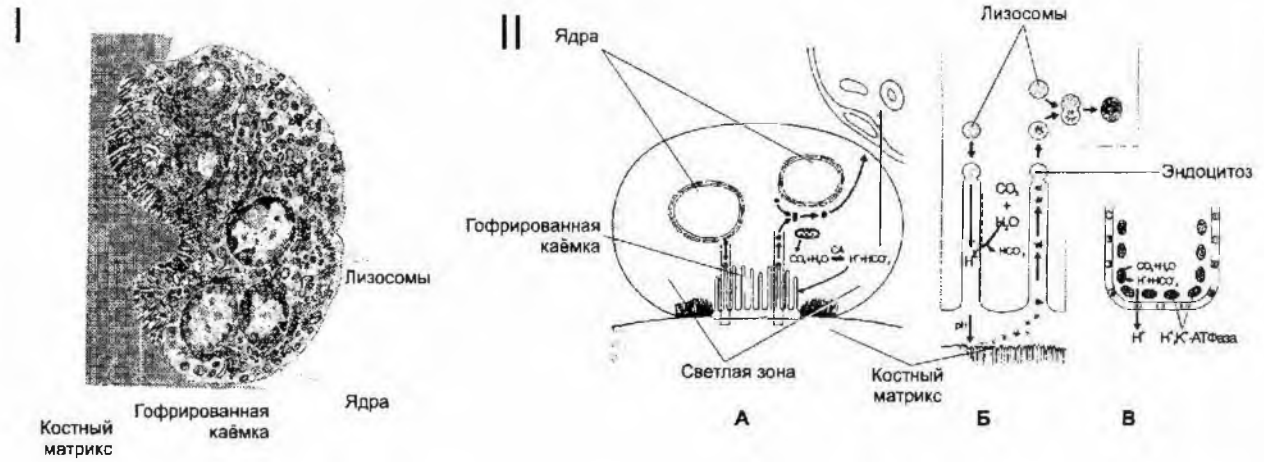
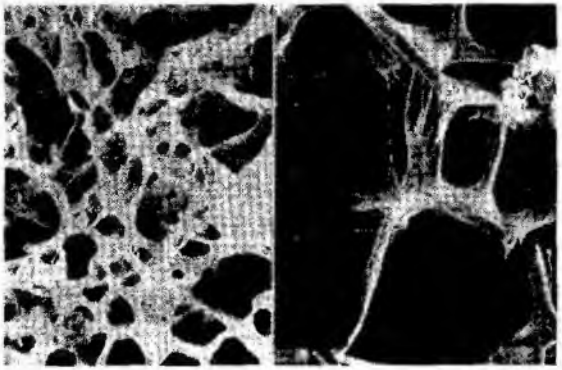


Рис. 18-4. Костная ткань. I — остеокласт [11]. Цитоплазматические выросты гофрированной каёмки направлены к поверхности костного матрикса. В цитоплазме содержатся многочисленные лизосомы; II — остеокласт и резорбция кости [11]. При взаимодействии остеокласта с поверхностью минерализованного костного матрикса карбоангидраза II (CA II) катализирует образование H^+ и HCO_3^-. H^+ при помощи протонной H^+-, K^+-АТФазы активно выкачивается из клетки, что приводит к закислению замкнутого пространства лакуны. Гидролитические ферменты лизосом расщепляют фрагменты костного матрикса: А — остеокласт на поверхности кости, Б — часть гофрированной каёмки, В — часть клеточной мембраны остеокласта в области гофрированной каёмки.

III



IV

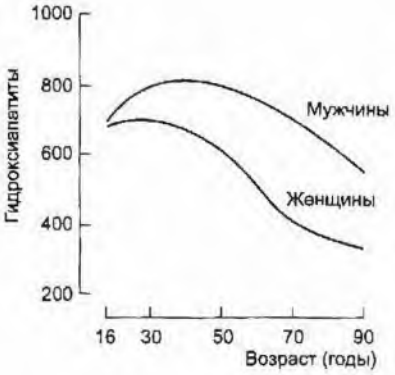


Рис. 18-4. *Продолжение.* III — трабекулы костной ткани. Слева — в норме, справа — остеопороз; IV — возрастная динамика костной массы. Для гидроксиапатита даны относительные значения.

рушению минерализации кости, что и наблюдают при рахите у детей и при остеомаляции у взрослых.

Регуляция резорбции

- Резорбцию кости *усиливают* ПТГ, интерлейкины-1, и -6, трансформирующий фактор роста α, Пг. Резорбцию кости *поддерживают* йодсодержащие гормоны щитовидной железы.
- Усиление резорбции под действием ПТГ не связано с прямым влиянием этого гормона на остеокласты, так как эти клетки не имеют рецепторов ПТГ. Активирующее влияние ПТГ и кальцитриола на остеокласты осуществляется опосредованно — через остеобласты. ПТГ и кальцитриол стимулируют образование фактора дифференцировки остеокластов — лиганда остеопротегерина.
- Резорбцию кости и активность остеокластов *подавляют* кальцитонин (через рецепторы в плазмолемме остеокластов) и γ-интерферон.
- Эстрогены ингибируют выработку ретикулярными клетками костного мозга колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF), необходимого для образования остеокластов, что тормозит резорбцию кости.

Обобщение раздела

Уменьшение содержания кальция в плазме крови ниже нормального уровня вызывает появление спонтанных потенциалов действия в нервных окончаниях, приводящих к судорожным сокращениям скелетных мышц.

Около половины циркулирующего кальция находится в свободной или ионизированной форме, около 10% связано с небольшими анионами и примерно 40% — с белками плазмы. Большая часть фосфора циркулирует в крови в виде ортофосфатов.

Основная часть употребляемого с пищей кальция не всасывается в ЖКТ и выделяется с калом. Напротив, фосфаты почти полностью абсорбируются в ЖКТ и выделяются из организма с мочой.

Уменьшение содержания ионизированного кальция в плазме стимулирует секрецию ПТГ — полипептидного гормона, выделяемого паращитовидными железами. ПТГ играет жизненно важную роль в гомеостазисе кальция и фосфора и действует на кости, почки и кишечник, повышая концентрацию кальция и снижая концентрацию фосфатов в плазме.

В печени и почках в результате целой цепи реакций витамин D превращается в активный гормон 1,25-дигидрооксиферол. Этот гормон стимулирует всасывание кальция в кишечнике и, следовательно, способствует повышению концентрации кальция в плазме.

Кальцитонин — полипептидный гормон, который выделяется щитовидной железой и действует, понижая концентрацию кальция в плазме.

НАДПОЧЕЧНИКИ

Надпочечники — парные органы, расположенные ретроперитонеально у верхних полюсов почки на уровне Th_{12} и L_1. Формально это две железы — **кора** и **мозговая часть**, — имеющие разное происхождение (кора надпочечников развивается из мезодермы, хромаффинные клетки мозговой части — производные клеток нервного гребня). Различна и химическая структура синтезируемых гормонов: клетки коры надпочечников синтезирует стероидные гормоны (минералокортикоиды, глюкокортикоиды и предшественники андрогенов), хромаффинные клетки мозговой части — катехоловые амины. В то же время с функциональной точки зрения каждый надпочечник входит в состав единой системы быстрого реагирования на стрессовую ситуацию, обеспечивающей выполнение поведенческой реакции «беги или нападай». В этом контексте важны следующие обстоятельства, функционально обеспечивающие связь между симпатическим отделом нервной системы, хромаффинными клетками и глюкокортикоидами.

- Гуморальным эффектором реакции «беги или нападай» является выбрасываемый в кровоток из мозговой части надпочечников адреналин.
- Хромаффинные клетки образуют синапсы с преганглионарными симпатическими нейронами и расцениваются как постганглионарные клетки эфферентной симпатической иннервации, выбрасывающие в кровь адреналин в ответ на синаптическую секрецию ацетилхолина и его связывание с никотиновыми холинорецепторами.
- В мозговую часть надпочечников поступает содержащая глюкокортикоиды кровь из корковой части органа. Другими словами, синтез и секреция адреналина из хромаффинных клеток находятся под контролем глюкокортикоидов.

Кора надпочечников

Эпителиальные стероидогенные клетки коры надпочечников — в зависимости от их функции и морфологии — выглядят по-разному. Непосредственно под капсулой органа расположены клетки клубочковой зоны (занимают 15% общего объёма коры), глубже лежат клетки пучковой зоны (70% объёма коры), а на границе с мозговым веществом — клетки сетчатой зоны. В разных зонах коры надпочечников синтезируются разные группы стероидных гормонов: минералокортикоиды, глюкокортикоиды и предшественники андрогенов.

- **Минералокортикоиды** (клубочковая зона). **Альдостерон** — основной минералокортикоид. Его задача — поддерживать баланс электролитов в жидкостях организма; в почке альдостерон увеличивает реабсорбцию ионов натрия (в результате задержки натрия увеличивается содержание воды в организме и повышается АД), увеличивает экскрецию ионов калия (потеря калия вызывает гипокалиемию), а также реабсорбцию хлора, бикарбоната и экскрецию ионов водорода. Синтез альдостерона *стимулируется* ангиотензином II.
- **Глюкокортикоиды** (пучковая и сетчатая зоны). **Кортизол** — основной глюкокортикоид, на его долю приходится 80% всех глюкокортикоидов. Остальные 20% — кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол и 11-дезоксикортикостерон. Глюкокортикоиды контролируют метаболизм белков, углеводов и жиров, подавляют иммунные реакции, а также обладают противовоспалительным эффектом. Синтез глюкокортикоидов *стимулируется* тропным гормоном аденогипофиза — АКТГ.
- **Предшественники андрогенов** (пучковая и сетчатая зоны). Дегидроэпиандростерон и андростендион — предшественники андрогенов, их дальнейшие превращения происходят вне надпочечника и рассматриваются в главе 19. Гонадотропные гормоны гипофиза *не влияют* на секрецию половых гормонов в сетчатой зоне.

Глюкокортикоиды

Основной естественный глюкокортикоид, секретируемый надпочечниками, — **кортизол** (объём секреции — от 15 до 20 мг/сут, концентрация кортизола в крови около 12 мкг/100 мл). Для кортизола, а также для регулирующих его синтез и секрецию кортиколи-

берина и АКТГ характерна выраженная суточная периодичность. При нормальном ритме сна секреция кортизола увеличивается после засыпания и достигает максимума при пробуждении. В качестве ЛС в клинической практике обычно применяют синтетические глюкокортикоиды (дексаметазон, преднизолон, метилпреднизон и др.). Практически всем глюкокортикоидам присущи одновременно и эффекты минералокортикоидов.

- **Регуляция секреции глюкокортикоидов** (рис. 18-5).
  - ✧ **Активирующие (нисходящие) влияния**. Непосредственный активатор синтеза и секреции кортизола — АКТГ. АКТГ выделяется клетками передней доли гипофиза под действием кортиколиберина, поступающего в кровь гипоталамо-гипофизарной воротной системы из гипоталамуса. Стрессовые стимулы активируют всю нисходящую систему влияний, вызывая быстрое выделение кортизола. Кортизол оказывает различные метаболические эффекты, направленные на устранение повреждающей природы стресса.
  - ✧ **Восходящее (тормозное) влияние** по принципу отрицательной обратной связи оказывает кортизол, подавляющий секрецию АКТГ в передней доле гипофиза и кортиколиберина в гипоталамусе. В результате уменьшается концентрация кортизола в плазме в то время, когда организм не подвергается воздействию стресса.
- **Метаболизм**
  - ✧ **Связанные и свободные формы**. Более 90% глюкокортикоидов циркулирует в крови в связи с белками — альбумином и связывающим кортикоиды глобулином (транскортин). Около 4% кортизола плазмы — свободная фракция.
  - ✧ **Время циркуляции** определяется прочностью связывания с транскортином (время полужизни кортизола — до 2 ч, кортикостерона — менее 1 ч).
  - ✧ **Водорастворимые формы**. Модификация липофильного кортизола осуществляется преимущественно в печени; формируются конъюгаты с глюкуронидом и сульфатом. Модифицированные глюкокортикоиды — водорастворимые соединения, способные к экскреции.
  - ✧ **Экскреция**. Конъюгированные формы глюкокортикоидов секретируются с желчью в ЖКТ, из них 20% теряется с ка-

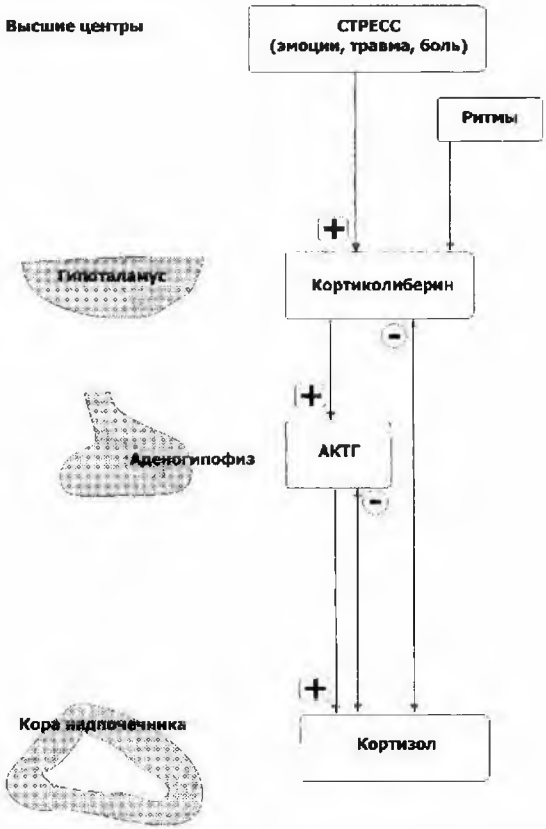


Рис. 18-5. Регуляторные контуры в системе «гонадолиберин–АКТГ–кортизол». Символами «+» и «–» обозначены стимулирующие и тормозящие влияния.

лом, 80% всасывается в кишечнике. Из крови 70% глюкокортикоидов экскретируется с мочой.

- **Функции** глюкокортикоидов разнообразны — от регуляции метаболизма до модификации иммунологического и воспалительного ответов.
  - ✧ **Углеводный обмен**. Основные события разворачиваются между скелетными мышцами, жировыми депо организма и печенью. Основные пути метаболизма — стимуляция глю-

конеогенеза, синтез гликогена и уменьшение потребления глюкозы внутренними органами (кроме головного мозга). Основной эффект — увеличение концентрации глюкозы в крови.

- ✦ **Глюконеогенез** — синтез глюкозы за счёт аминокислот, лактата и жирных кислот, т.е. неуглеводных субстратов.
  - ■ В скелетных мышцах глюкокортикоиды *усиливают* распад белков. Образующиеся аминокислоты поступают в печень.
  - ■ В печени глюкокортикоиды *стимулируют* синтез ключевых ферментов обмена аминокислот — субстратов глюконеогенеза.
- ✦ **Синтез гликогена** *усиливается* за счёт активации гликогенсинтетазы. Запасаемый гликоген легко превращается в глюкозу путём гликогенолиза.

✧ **Липидный обмен**. Кортизол *увеличивает* мобилизацию жирных кислот — источник субстратов для глюконеогенеза.

- ✦ **Липолиз** *усиливается* в конечностях.
- ✦ **Липогенез** *усиливается* в других частях тела (туловище и лицо).

✧ **Белки и нуклеиновые кислоты.**

- ✦ Анаболический эффект в печени.
- ✦ Катаболический эффект в других органах (особенно в скелетных мышцах).

✧ **Иммунная система**. В высоких дозах глюкокортикоиды выступают как **иммунодепрессанты** (применяются как средство, предупреждающее отторжение трансплантированных органов, при тяжёлой псевдопаралитической миастении — *myasthenia gravis* — результат появления аутоантител к никотиновым рецепторам ацетилхолина).

✧ **Воспаление**. Глюкокортикоиды имеют выраженный противовоспалительный эффект.

✧ **Синтез коллагена**. Глюкокортикоиды при длительном применении *ингибируют* синтетическую активность фибробластов и остеобластов, в результате развиваются истончение кожи и остеопороз.

✧ **Скелетные мышцы**. Длительное применение глюкокортикоидов поддерживает катаболизм мышц, что приводит к их атрофии и мышечной слабости.

- ✧ **Воздухоносные пути**. Введение глюкокортикоидов может уменьшить отёк слизистой оболочки, развивающийся, например, при бронхиальной астме.
- ✧ Физиологические реакции органов и систем организма, вызываемые кортизолом, приведены в табл. 18-4.

Таблица 18-4. Физиологические реакции на кортизол

Органы и системы	Эффекты
Гипоталамус	Прекращение секреции кортиколиберина и вазопрессина
Гипофиз	Подавление образования и выделения АКТГ
Сердце и сосуды	Потенцирование сосудосуживающего действия катехоламинов и их лигандов
Дыхательная система	Ускоренное образование сурфактанта
Почки	Повышение скорости клубочковой фильтрации
Мышцы	Снижение чувствительности к инсулину, усиление катаболизма белков
Система иммунитета	Подавление иммунных реакций (иммуносупрессия)
Костная система	Усиление резорбции кости, подавление остеогенеза
Соединительная ткань	Уменьшение синтеза коллагена
Жировая ткань	Блокирование поглощения глюкозы липоцитами

Альдостерон

Альдостерон — основной минералокортикоид. Нормальная концентрация альдостерона в крови около 6 нг на 100 мл, объём секреции — от 150 до 250 мкг/день. Другие стероиды надпочечника, расцениваемые как глюкокортикоиды (кортизол, 11-дезоксикортизол, 11-дезоксикортикостерон, кортикостерон), имеют и минералокортикоидную активность, хотя по сравнению с альдостероном их суммарный вклад в минералокортикоидную активность не столь велик.

- **Регуляторы синтеза и секреции** (рис. 18-6).
  - ✧ **Ангиотензин II** — компонент ренин-ангиотензиновой системы — главный регулятор синтеза и секреции альдостерона. Этот пептид *стимулирует* выброс альдостерона.
  - ✧ **Сердечный натрийуретический фактор** (атриопептин) *ингибирует* синтез альдостерона.
  - ✧ Na^+. Эффекты гипо- и гипернатриемии реализуются через ренин-ангиотензиновую систему.

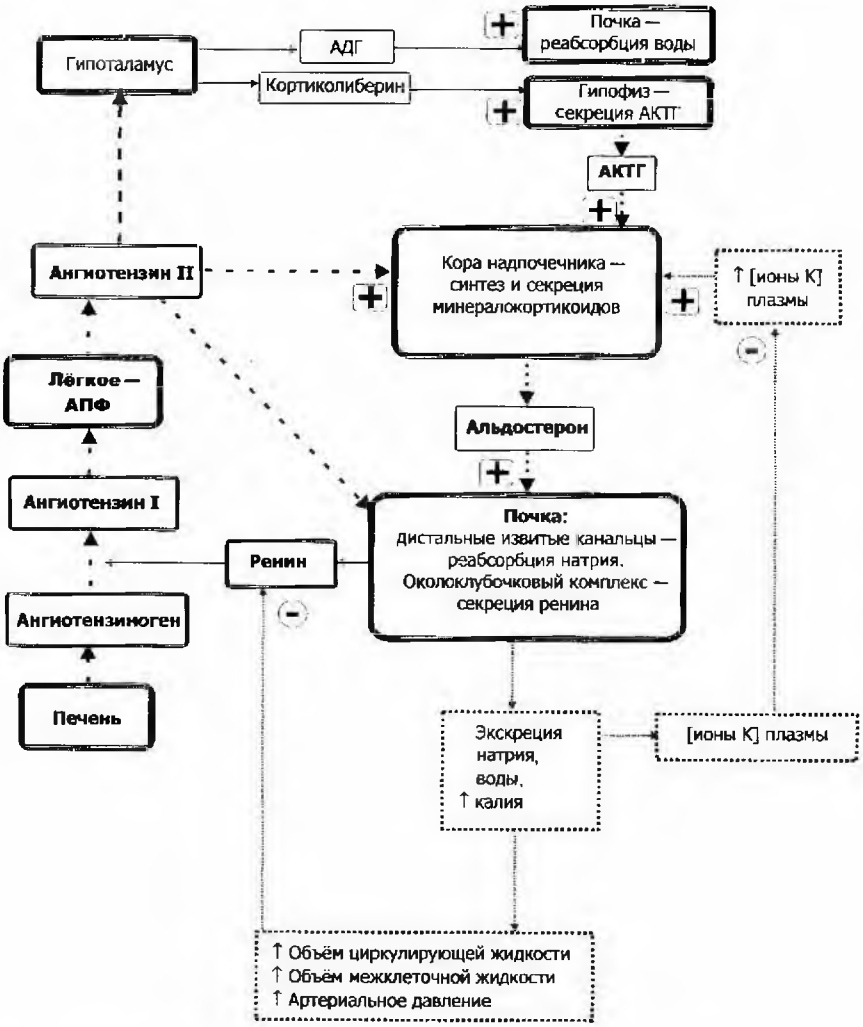


Рис. 18-6. Поддержание баланса в жидкостях организма. Символами «+» и «−» обозначены стимулирующие и тормозящие влияния. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

- ✧ **K^+**. Эффекты ионов калия не зависят от содержания в крови Na^+ и ангиотензина II.
  - ✦ **Гиперкалиемия** *стимулирует* секрецию альдостерона.
  - ✦ **Гипокалиемия** *тормозит* секрецию альдостерона.
- ✧ **Простагландины.**
  - ✦ **E_1 и E_2** *стимулируют* синтез альдостерона.
  - ✦ **$F_{1\alpha}$ и $F_{2\alpha}$** *тормозят* секрецию минералокортикоидов.
- ✧ **Травмы и стрессовые состояния** *увеличивают* секрецию альдостерона за счёт активирующего влияния АКТГ на кору надпочечников.

• **Метаболизм**. Альдостерон практически не связывается с белками плазмы крови, по этой причине время его циркуляции в крови (время полужизни) не превышает 15 мин. Альдостерон из крови удаляется печенью, где он трансформируется в экскретируемый почками тетрагидроальдостерон-3-глюкуронид.

• **Рецептор альдостерона** — внутриклеточный (ядерный) полипептид — связывает альдостерон и активирует транскрипцию генов, в первую очередь генов Na^+-, K^+-АТФазы и сочетанного трансмембранного переносчика Na^+, K^+ и Cl^-. Рецепторы альдостерона обнаружены в эпителиальных клетках почечных канальцев, слюнных и потовых железах. Высокоаффинный рецептор в системах *in vitro* также связывает кортизол, но *in vivo* взаимодействие кортизола и рецептора практически не происходит, так как внутриклеточная 11β-гидроксистероиддегидрогеназа превращает кортизол в кортизон, плохо связывающийся с рецептором минералокортикоидов. Следовательно, глюкокортикоид кортизол не проявляет в клетках-мишенях эффекта минералокортикоида.

• **Функция** минералокортикоидов — поддержание баланса электролитов в жидкостях организма — осуществляется благодаря влиянию на реабсорбцию ионов в почечных канальцах (дистальные извитые канальцы и начальный отдел собирательных трубочек).
- ✧ **Na^+**. Альдостерон *усиливает* реабсорбцию ионов натрия. В результате **задержки натрия** увеличивается содержание воды в организме и повышается АД.
- ✧ **K^+**. Альдостерон *увеличивает* экскрецию ионов калия. **Потеря калия** вызывает гипокалиемию.
- ✧ **Cl^-, HCO_3^-, H^+**. Альдостерон *усиливает* реабсорбцию хлора, бикарбоната и почечную экскрецию ионов водорода.

Хромаффинная ткань

Эндокринную функцию мозговой части надпочечника выполняют происходящие из нервного гребня хромаффинные клетки, формирующие также параганглии. Мелкие скопления и одиночные хромаффинные клетки находятся также в сердце, почках, симпатических ганглиях. Для хромаффинных клеток характерны содержащие либо адреналин (их большинство), либо норадреналин гранулы с электронно-плотным содержимым, которое с бихроматом калия даёт хромаффинную реакцию. В гранулах также содержатся АТФ и хромогранины.

Катехоловые амины

- **Синтез**. Катехоламины синтезируются из тирозина по цепочке: тирозин (превращение тирозина катализирует тирозин-гидроксилаза) → ДОФА (ДОФА-декарбоксилаза) → дофамин (дофамин-β-гидроксилаза) → норадреналин (фенилэтаноламин-*N*-метилтрансфераза) → адреналин.
  - ✧ **ДОФА** (диоксифенилаланин). Эта аминокислота выделена из бобов *Vicia faba L.*; как антипаркинсоническое средство применяется её L-форма — леводопа (***L*-ДОФА**, леводофа, 3-гидрокси-*L*-тирозин, *L*-дигидроксифенилаланин).
  - ✧ **Дофамин** — 4-(2-аминоэтил)пирокатехол.
  - ✧ **Норадреналин** [2-амино-1-(3,4-дигидроксифенил)этанол] — деметилированный предшественник адреналина. Фермент синтеза норадреналина (дофамин-β-гидроксилаза) секретируется из хромаффинных клеток и норадренергических терминалей вместе с норадреналином.
  - ✧ **Адреналин** — *l*-1-(3,4-дигидроксифенил)-2-(метиламино)этанол — только гуморальный фактор, в синаптической передаче не участвует.
- **Секреция**. При активации симпатической нервной системы хромаффинные клетки выбрасывают в кровь катехоловые амины (преимущественно **адреналин**). Вместе с катехоламинами из гранул выделяются АТФ и белки. Адреналинсодержащие клетки содержат также опиоидные пептиды (энкефалины) и секретируют их вместе с адреналином.
- **Метаболизм** адреналина и других биогенных аминов происходит под влиянием катехол-*O*-метилтрансферазы и моноаминоксидаз. В результате образуются экскретируемые с мочой

метанефрины и ванилилминдальная кислота соответственно. Время полураспада катехоламинов в плазме составляет около 2 мин. У здорового мужчины в положении лёжа содержание в крови норадреналина составляет около 1,8 нмоль/л, адреналина — 16 нмоль/л и дофамина — 0,23 нмоль/л.

- **Эффекты**. Катехоламины обладают широким спектром действия (воздействие на гликогенолиз, липолиз, глюконеогенез, существенное влияние на сердечно-сосудистую систему). Вазоконстрикция, параметры сокращения сердечной мышцы и другие эффекты катехоловых аминов реализуются через α- и β-адренергические рецепторы на поверхности клеток-мишеней (ГМК, секреторные клетки, кардиомиоциты).
- **Рецепторы** катехоловых аминов — адренергические.
  - ✧ **Адренорецепторы** клеток-мишеней (включая синаптические) связывают норадреналин, адреналин и различные адренергические ЛС (активирующие — агонисты, адреномиметики, блокирующие — антагонисты, адреноблокаторы). Адренергические рецепторы подразделяются на α- и β-подтипы. Среди α- и β-адренорецепторов различают α_1- (например, постсинаптические в симпатическом отделе вегетативной нервной системы), α_2- (например, пресинаптические в симпатическом отделе вегетативной нервной системы и постсинаптические в головном мозге), β_1- (в частности, кардиомиоциты), β_2- и β_3-адренорецепторы. Адренорецепторы связаны с G-белком.
    - ✦ Все подтипы β_2-адренорецепторов активируют аденилатциклазу и *увеличивают* внутриклеточное содержание цАМФ.
    - ✦ α_2-Адренорецепторы ингибируют аденилатциклазу и *уменьшают* внутриклеточное содержание цАМФ.
    - ✦ α_1-Адренорецепторы активируют фосфолипазу С, что увеличивает (посредством ИТФ и диацилглицерола) внутрицитоплазматическое содержание ионов Ca^{2+}.
  - ✧ **Эффекты**, опосредуемые разными подтипами адренергических рецепторов — см. также главу 15.
    - ✦ α_1
      - ■ **Гликогенолиз**. *Усиление.*
      - ■ **ГМК сосудов и мочеполовой системы**. *Сокращение.*

- α_2
  - **ГМК ЖКТ**. Расслабление.
  - **Липолиз**. Подавление.
  - **Инсулин, ренин**. Подавление секреции.
- β_1
  - **Кардиомиоциты**. Увеличение силы сокращения.
  - **Липолиз**. Усиление.
- β_2
  - **Инсулин, глюкагон, ренин**. *Усиление секреции.*
  - **ГМК бронхов, ЖКТ, кровеносных сосудов, мочеполовой системы**. *Расслабление.*
  - **Печень**. *Усиление* гликогенолиза и глюконеогенеза.
  - **Мышцы**. *Усиление* гликогенолиза.
- β_3
  - **Липолиз**. Усиление.

Аварийная функция симпатоадреналовой системы

«Аварийная функция симпатоадреналовой системы» («реакция борьбы», ситуация «беги или нападай»), как часто называют разнообразные эффекты внезапного повышенного выброса адреналина в кровь, представлена в табл. 18-5.

Таблица 18-5. Физиологические изменения при реакции «борьбы»

Органы	Результат воздействия
ЦНС	Увеличение кровотока и потребления глюкозы
Сердце и сосуды	Рост частоты и силы сердечных сокращений Сужение артериол в висцеральных органах (исключая мозг, сердце и скелетные мышцы). Повышение АД
Система дыхания	Расширение средних и мелких бронхов. Увеличение глубины и частоты дыхания
Мышечная система	Увеличение кровотока. Повышение гликогенолиза. Повышение сократимости
ЖКТ	Уменьшение кровотока, секреции, синтеза белков
Печень	Стимуляция образования глюкозы (усиление глюконеогенеза и гликогенолиза, подавление синтеза гликогена)
Жировая ткань	Повышение липолиза, уровня жирных кислот и глицерина в плазме
Почки	Снижение кровотока, уменьшение образования мочи
Скелет	Уменьшение поглощения и усвоения глюкозы

Обобщение раздела

Надпочечная железа состоит из наружной коры, окружающей внутренний мозговой слой. Кора содержит три гистологически различных зоны (снаружи внутрь) — клубочковую, пучковую и сетчатую.

Гормоны, секретируемые корой надпочечников, включают глюкокортикоиды, минералокортикоид альдостерон и надпочечниковые андрогены.

Глюкокортикоиды кортизол и кортикостерон синтезируются в пучковой и сетчатой зоне коры надпочечников.

Минералокортикоид альдостерон синтезируется в клубочкой зоне коры надпочечников.

АКТГ увеличивает синтез глюкокортикоидов и андрогенов в клетках пучковой и сетчатой зоны, повышая внутриклеточное содержание цАМФ.

Ангиотензин II и ангиотензин III стимулируют синтез альдостерона в клетках клубочковой зоны, увеличивая содержание кальция в цитозоле и активируя протеинкиназу С.

Глюкокортикоиды связываются с глюкокортикоидными рецепторами, находящимися в цитозоле клеток-мишеней. Глюкокортикоидсвязанный рецептор перемещается к ядру и связывается с элементами, ответственными за глюкокортикоидные ответы в молекуле ДНК, чтобы увеличить или уменьшить транскрипцию специфических генов.

Глюкокортикоиды необходимы, чтобы организм адаптировался к нагрузкам, повреждениям и стрессам.

Хромаффинные клетки мозгового слоя надпочечников синтезируют и секретируют катехоламины: адреналин и норадреналин.

Катехоламины взаимодействуют с адренергическими рецепторами: α_1, α_2, β_1, и β_2, — которые опосредуют клеточные эффекты гормонов.

Такие стимулы, как повреждение, гнев, боль, холод, изнурительная работа и гипогликемия, вызывают импульсы в холинергических преганглионарных волокнах, иннервирующих хромаффинные клетки, что приводит к секреции катехоламинов.

Противодействуя гипогликемии, катехоламины стимулируют образование глюкозы в печени, освобождение молочной кислоты из мышц и липолиз в жировой ткани.

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Поджелудочная железа содержит от полумиллиона до двух миллионов мелких скоплений эндокринных клеток — островков Лангерханса. В островках идентифицировано несколько типов эндокринных клеток, синтезирующих и секретирующих пептидные гормоны: инсулин (β-клетки, 70% всех островковых клеток), глюкагон (α-клетки, 15%), соматостатин (δ-клетки), панкреатический полипептид (PP-клетки, *seu* F-клетки) и у детей младшего возраста — гастрины (G-клетки, *seu* D-клетки).

- **Инсулин** — *главный регулятор энергетического обмена в организме* — контролирует обмен углеводов (стимуляция гликолиза и подавление глюконеогенеза), липидов (стимуляция липогенеза), белков (стимуляция синтеза белка), а также стимулирует пролиферацию клеток (митоген). Основные органы-мишени инсулина — печень, скелетные мышцы и жировая ткань.
- **Глюкагон** — антагонист инсулина — стимулирует гликогенолиз и липолиз, что ведёт к быстрой мобилизации источников энергии (глюкоза и жирные кислоты). Ген глюкагона кодирует также структуру так называемых энтероглюкагонов — глицентина и глюкагоноподобного пептида-1 — стимуляторов секреции инсулина.
- **Соматостатин** подавляет в островках поджелудочной железы секрецию инсулина и глюкагона.
- **Панкреатический полипептид** состоит из 36 аминокислотных остатков. Его относят к регуляторам пищевого режима (в частности, этот гормон угнетает секрецию экзокринной части поджелудочной железы). Секрецию гормона стимулируют богатая белком пища, гипогликемия, голодание, физическая нагрузка.
- **Гастрины I и II** (идентичные 17-аминокислотные пептиды отличаются наличием сульфатной группы у тирозила в положении 12) стимулируют секрецию соляной кислоты в желудке. Стимулятор секреции — гастриносвобождающий гормон, ингибитор секреции — соляная кислота. Рецептор гастрина/холецистокинина обнаружен в ЦНС и слизистой оболочке желудка.

Инсулин

Транскрипция гена инсулина приводит к образованию мРНК препроинсулина, содержащей последовательности A, C и B, а так-

же нетранслируемые 3`- и 5`-концы. После трансляции образуется полипептидная цепочка проинсулина, состоящая на N-конце из последовательных доменов B, C и A. В комплексе Гольджи протеазы расщепляют проинсулин на три пептида: A (21 аминокислота), B (30 аминокислот) и C (31 аминокислота). Пептиды A и B, интегрируясь при помощи дисульфидных связей, образуют димер — инсулин. Секреторные гранулы содержат эквимолярные количества гормонально-активного инсулина и не имеющего гормональной активности C-пептида, а также следы проинсулина.

Секреция инсулина

Количество инсулина, секретируемого на фоне относительного голодания (например, утром до завтрака), составляет около 1 ЕД/ч; оно возрастает в 5—10 раз после приёма пищи. В среднем в течение дня взрослый здоровый мужчина секретирует 40 ЕД (287 ммоль) инсулина.

Содержимое секреторных гранул β-клеток поступает в кровь в результате экзоцитоза, вызванного увеличением содержания внутриклеточного Ca^{2+}. Именно **внутриклеточный кальций** (точнее ↑$[Ca^{2+}]$) **является непосредственным и главным сигналом к секреции инсулина**. Способствуют экзоцитозу также активированная ↑[цАМФ] протеинкиназа A и активированная ↑[диацилглицерол] протеинкиназа C, которые фосфорилируют некоторые белки, принимающие участие в экзоцитозе.

- **Регуляторы секреции инсулина**
  - ✧ **Стимулируют** секрецию инсулина гипергликемия (повышенное содержание глюкозы в плазме крови), гиперкалиемия, некоторые аминокислоты, ацетилхолин, глюкагон и некоторые другие гормоны, приём пищи, а также производные сульфонилмочевины.
    - ✦ **Глюкоза — главный регулятор секреции инсулина**
      - ■ При повышенном содержании глюкозы в плазме крови (более 5 мМ, см. табл. 18-8) молекулы этого сахара, а также молекулы галактозы, маннозы, β-кетокислоты *входят* в β-клетки путём облегченной диффузии через трансмембранный переносчик (импортёр) глюкозы GLUT2.
      - ■ Вошедшие в клетку молекулы сахара подвергаются гликолизу, в результате чего в цитоплазме *возрастает* содержание АТФ.

- Увеличенное содержание внутриклеточного АТФ *закрывает* чувствительные к АТФ и к [K⁺] калиевые каналы плазматической мембраны, что неизбежно приводит к её деполяризации.
- Деполяризация плазматической мембраны β-клеток *открывает* потенциалчувствительные кальциевые каналы плазматической мембраны, в результате в клетку из межклеточного пространства входят ионы кальция.
- Увеличение $[Ca^{2+}]$ в цитозоле *стимулирует* экзоцитоз секреторных гранул, инсулин этих гранул оказывается вне β-клеток.

✦ **Гиперкалиемия**
- Повышение содержания K^+ во внутренней среде организма *блокирует* чувствительные к [K⁺] калиевые каналы плазматической мембраны, что приводит к её деполяризации.
- Дальнейшие события разворачивается так, как описано выше (см. пункты 4 и 5).

✦ **Аминокислоты** (в особенности аргинин, лейцин, аланин и лизин) поступают в β-клетки при помощи трансмембранного переносчика аминокислот и метаболизируют в митохондриальном цикле трикарбоновых кислот, в результате чего в клетке *возрастает* содержание АТФ. Дальнейшие события разворачивается так, как описано выше (см. пункты 3–5).

✦ **Производные сульфонилмочевины** *блокируют* калиевые каналы в плазмолемме β-клеток, взаимодействуя с рецептором сульфонилмочевины в составе K^+- и АТФ-чувствительных калиевых каналов плазматической мембраны, что приводит к её деполяризации. Дальнейшие события разворачивается так, как описано выше (см. пункты 4 и 5).

✦ **Ацетилхолин**, секретируемый из окончаний нервных волокон правого блуждающего нерва, взаимодействует с мускариновыми холинергическими рецепторами плазматической мембраны, связанными с G-белком. G-белок активирует фосфолипазу С, что приводит к отщеплению от фосфоинозитол-бифосфата фосфолипидов клеточной мембраны двух вторых посредников — цитозольного ИТФ и мембранного диацилглицерола.

- ИТФ, связываясь с его рецепторами, *стимулирует* выброс Ca^{2+} из цистерн гладкой эндоплазматической сети, что приводит к экзоцитозу секреторных гранул с инсулином.
- Диацилглицерол активирует протеинкиназу С, что приводит к фосфорилированию некоторых белков, принимающих участие в экзоцитозе, в результате происходит секреция инсулина.

✦ **Холецистокинин** взаимодействует с его рецепторами (связанные с G-белком рецепторы). G-белок активирует фосфолипазу С. Дальнейшие события происходят так, как описано выше для ацетилхолина.

✦ **Гастрин** связывается с рецептором холецистокинина типа В. Дальнейшие события происходят так, как описано выше для холецистокинина и ацетилхолина.

✦ **Гастрин-рилизинг-гормон** также *стимулирует* секрецию инсулина.

✦ **Глюкагонподобный пептид-1** (см. ниже) — *самый мощный стимулятор* секреции инсулина.

• **Ингибиторы секреции инсулина**

✦ **Адреналин и норадреналин** (через α_2-адренорецепторы и уменьшение содержания цАМФ) подавляют секрецию инсулина. Посредством β-адренорецепторов (увеличивается содержание цАМФ) эти агонисты стимулируют секрецию инсулина, но в островках Лангерханса преобладают α-адренорецепторы, в результате наблюдается *угнетение* секреции инсулина.

- **Физическая нагрузка** сопровождается активацией симпатического отдела нервной системы и поглощением глюкозы (как источника энергии) скелетными мышцами, что при одновременном гипогликемическом (снижающем содержание сахара в плазме крови) эффекте инсулина *может привести к выраженной гипогликемии* (это в первую очередь сказывается на функциях мозга). В таком контексте *подавляющий секрецию инсулина эффект адреналина и норадреналина* представляется весьма уместным.
- **Стресс**. Подавляющая секрецию инсулина роль адреналина особенно велика во время развития стресса, когда симпатическая система возбуждена. Адреналин одно-

временно повышает концентрацию глюкозы и жирных кислот в плазме крови. Смысл этого двойного эффекта следующий: адреналин вызывает мощный гликогенолиз в печени, вызывая в течение нескольких минут выделение значительного количества глюкозы в кровь, и в это же время оказывает прямое липолитическое воздействие на клетки жировой ткани, повышая в крови концентрацию жирных кислот. Следовательно, адреналин создаёт возможности для использования жирных кислот в условиях стресса.

- ✦ **Соматостатин** и нейропептид **галанин**, связываясь со своими рецепторами, вызывают уменьшение внутриклеточного содержания цАМФ и *подавляют* секрецию инсулина.
- ✧ **Пищевой режим** имеет исключительно важное значение как для секреции инсулина и содержания глюкозы в плазме крови, так и для зависимого от инсулина обмена белка, жиров и углеводов в органах-мишенях инсулина (табл. 18-6).

Таблица 18-6. Влияние голодания и приёма пищи на содержание и эффекты инсулина [4]

	24-часовое голодание	**Через 2 ч после приёма пищи**
Глюкоза плазмы		
Мг%	60–80	100–140
ММ	3,3–4,4	5,6–7,8
С-пептид плазмы (мкЕД/мл)	3–8	50–150
Глюкагон плазмы (пг/мл)	40–80	80–120
Печень	↑ Гликогенолиз	↓ Гликогенолиз
	↑ Глюконеогенез	↓ Глюконеогенез
		↑ Синтез гликогена
Жировая ткань	Липолиз	Накопление жира
Скелетные мышцы	Липолиз, распад белка, экспорт аминокислот	Окисление глюкозы, накопление гликогена, синтез белка

Метаболизм инсулина. Инсулин и С-пептид в крови циркулируют в свободной форме 3–5 мин. Более половины инсулина расщепляется в печени сразу же при поступлении в этот орган по портальным венам. С-пептид не разрушается в печени, а выделяется через почки. По этим причинам достоверным лабораторным по-

казателем секреции инсулина является не сам гормон (инсулин), а именно С-пептид.

Физиологические эффекты инсулина

- **Органы-мишени инсулина**. Основные мишени инсулина — печень, скелетные мышцы, клетки жировой ткани. Поскольку инсулин является главным регулятором метаболизма молекул — источников энергетического обмена в организме, — именно в этих органах проявляются основные физиологические эффекты инсулина на обмен белков, жиров и углеводов.
- **Функции** инсулина разнообразны (регуляция обмена источников энергии — углеводов, липидов и белков). В клетках-мишенях инсулин *стимулирует* трансмембранный перенос глюкозы и аминокислот, синтез белка, гликогена и триглицеридов, гликолиз, а также рост и пролиферацию клеток, но *подавляет* протеолиз, липолиз и окисление жиров (см. подробнее ниже).
- **Скорость проявления эффектов инсулина**. Физиологические эффекты инсулина по скорости их наступления после взаимодействия гормона с его рецепторами подразделяют на быстрые (развиваются в течение секунд), медленные (минуты) и отсроченные (табл. 18-7).

Таблица 18-7. Долговременность эффектов инсулина [2]

Быстрый (секунды)
Увеличение* транспорта глюкозы**, аминокислот и K^+ внутрь инсулинчувствительных клеток
Медленный (минуты)
Стимуляция белкового синтеза
Торможение распада белков
Активация ферментов (например, гликогенсинтазы и гликолитических)
Ингибирование гликогенфосфорилазы и ферментов глюконеогенеза
Отсроченный (часы)
Транскрипция генов, трансляция мРНК, синтез белка, рост и размножение*** клеток

* В органах-мишенях инсулина; исключение составляют нейроны головного мозга, скорость поступления глюкозы в которые не зависит от инсулина.
** Идентифицировано восемь трансмембранных переносчиков глюкозы GLUT, в том числе GLUT1 (эритроциты), GLUT2 (островки Лангерганса и печень), GLUT4 (чувствительный к инсулину, органы-мишени инсулина), GLUT5 (канальцы почек).
*** В силу этого инсулин отнесён к функциональной группе гормонов-митогенов.

Влияние инсулина на обмен углеводов

- **Печень**. Инсулин оказывает на гепатоциты следующие эффекты:
  - ✧ глюкоза постоянно поступает в клетки печени через трансмембранный переносчик *GLUT2*; инсулин *мобилизует дополнительный трансмембранный переносчик GLUT4*, способствуя его встраиванию в плазматическую мембрану гепатоцитов;
  - ✧ *способствует синтезу гликогена* из поступающей в гепатоциты глюкозы, увеличивая транскрипцию гена глюкокиназы и активируя гликогенсинтазу;
  - ✧ *предупреждает распад гликогена*, ингибируя активность гликогенфосфорилазы и глюкозо-6-фосфатазы;
  - ✧ *стимулирует гликолиз и окисление углеводов*, активируя глюкокиназу, фосфофруктокиназу и пируваткиназу;
  - ✧ *активирует метаболизм глюкозы через гексозомонофосфатный шунт*;
  - ✧ *ускоряет окисление пирувата*, активируя пируватдегидрогеназу;
  - ✧ *подавляет глюконеогенез*, ингибируя активность фосфоенолпируваткарбоксикиназу, фруктозо-1,6-бифосфатазу и глюкозо-6-фосфатазу.
- **Скелетные мышцы**. В скелетных мышцах инсулин:
  - ✧ *активирует поступление глюкозы в саркоплазму* посредством трансмембранного переносчика GLUT4, способствуя его встраиванию в плазматическую мембрану;
  - ✧ *способствует синтезу гликогена* из поступающей в гепатоциты глюкозы, увеличивая транскрипцию гена гексокиназы и активируя гликогенсинтазу;
  - ✧ *стимулирует гликолиз и окисление углеводов*, активируя гексокиназу, фосфофруктокиназу и пируваткиназы;
- **Жировая ткань**. Инсулин влияет на метаболизм адипоцитов следующим образом:
  - ✧ *активирует поступление глюкозы в саркоплазму* посредством трансмембранного переносчика GLUT4, способствуя его встраиванию в плазматическую мембрану;
  - ✧ *стимулирует гликолиз*, что способствует образованию α-глицерофосфата, идущего на построение триглицеридов;
  - ✧ *ускоряет окисление пирувата*, активируя пируватдегидрогеназу и ацетил-КоА-карбоксилазу, что благоприятствует синтезу свободных жирных кислот.

- **ЦНС**. Инсулин практически не оказывает влияния ни на транспорт глюкозы в нервные клетки, ни на их метаболизм. Нейроны головного мозга отличаются от клеток других органов тем, что они используют как основной источник энергии преимущественно глюкозу, а не жирные кислоты. Более того, нервные клетки не способны синтезировать глюкозу. Именно поэтому бесперебойное поступление глюкозы в головной мозг столь важно для функционирования и выживания нейронов.
- **Другие органы**. Как и ЦНС, многие органы (например, почка и кишечник) не чувствительны к инсулину.

Гомеостаз глюкозы

Содержание глюкозы во внутренней среде организма должно находиться в строго ограниченных пределах. Так, натощак концентрация глюкозы в плазме крови колеблется в пределах 60–90 мг% (нормогликемия), увеличивается до 100–140 мг% (гипергликемия) в течение одного часа после еды и обычно в течение 2 ч возвращается к нормальным значениям. Существуют ситуации, когда концентрация глюкозы в плазме крови уменьшается до 60 мг% и ниже (гипогликемия). Необходимость поддерживать постоянную концентрацию глюкозы в крови диктуется тем, что мозг, сетчатка и некоторые другие органы и клетки в качестве источника энергии используют преимущественно глюкозу. Так, в промежутки между приёмами пищи основная часть глюкозы, находящаяся во внутренней среде организме, используется для метаболизма мозга.

- Гомеостаз глюкозы поддерживается следующими механизмами.
  - ✧ *Печень демпфирует колебания концентрации глюкозы*. Так, когда содержание глюкозы в крови повышается до высоких концентраций после приёма пищи и объём секреции инсулина увеличивается, более 60% глюкозы, всосавшейся из кишечника, депонируется в печени в форме гликогена. В последующие часы, когда концентрация глюкозы и секреция инсулина снижаются, печень выделяет глюкозу в кровь.
  - ✧ *Инсулин и глюкагон реципрокно регулируют нормальное содержание глюкозы в крови*. Повышенное по сравнению с нормой содержание глюкозы посредством механизма обратной связи действует на β-клетки островков Лангерханса и вызывает повышенную секрецию инсулина, что приводит

концентрацию глюкозы к норме. Пониженное по сравнению с нормой содержание глюкозы тормозит образование инсулина, но стимулирует секрецию глюкагона, что приводит содержание глюкозы к норме.

- ✧ *Гипогликемия оказывает прямое влияние на гипоталамус*, который возбуждает симпатическую нервную систему. В результате адреналин секретируется из надпочечников и увеличивает выделение глюкозы печенью.
- ✧ *Продолжительная гипогликемия стимулирует выделение СТГ и кортизола*, которые уменьшают скорость потребления глюкозы большинством клеток организма, благодаря чему концентрация глюкозы в крови возвращается к нормальному уровню.

• **После приёма пищи** всосавшиеся в кишечнике моносахариды, триглицериды и аминокислоты по системе воротной вены поступают в печень, где различные моносахариды превращаются в глюкозу. Глюкоза в печени хранится в виде гликогена (синтез гликогена происходит также в мышцах), в печени окисляется лишь малая часть глюкозы. Глюкоза, не использованная гепатоцитами, оказывается в системе общей циркуляции и поступает в различные органы, где окисляется до воды и CO_2 и обеспечивает энергетические потребности этих органов.

- ✧ **Инкретины**. При поступления химуса в кишечник из эндокринных клеток его стенки во внутреннюю среду организма выделяются так называемые инкретины: желудочный ингибирующий пептид, энтероглюкагон (глицентин) и глюкагоноподобный пептид 1, — потенцирующие вызванную глюкозой секрецию инсулина.
- ✧ **Всасывание глюкозы** из просвета кишечника осуществляют встроенные в апикальную плазматическую мембрану энтероцитов Na^+-зависимые котранспортёры ионов натрия и глюкозы, требующие (в отличие от переносчиков глюкозы GLUT) затрат энергии. Напротив, выход глюкозы из энтероцитов во внутреннюю среду организма, происходящий через плазмолемму их базальной части, осуществляется путём облегчённой диффузии.
- ✧ **Выделение глюкозы через почки**
  - ✦ **Фильтрация** молекул глюкозы из просвета кровеносных капилляров почечных телец в полость капсулы Боумена—

Шумлянского осуществляется пропорционально концентрации глюкозы в плазме крови.

- ✦ **Реабсорбция**. Обычно вся глюкоза реабсорбируется в первой половине проксимальных извитых каналыцев со скоростью 1,8 ммоль/мин (320 мг/мин). Реабсорбция глюкозы происходит (как и её всасывание в кишечнике) при помощи сочетанного переноса ионов натрия и глюкозы.
- ✦ **Секреция**. Глюкоза у здоровых лиц не секретируется в просвет каналыцев нефрона.
- ✦ **Глюкозурия**. Глюкоза появляется в моче, когда её содержание в плазме крови превышает 10 мМ.

- **Между приёмами пищи** глюкоза поступает в кровь из печени, где образуется за счёт гликогенолиза (распад гликогена до глюкозы) и глюконеогенеза (образование глюкозы из аминокислот, лактата, глицерола и пирувата). Из-за малой активности глюкозо-6-фосфатазы глюкоза не поступает в кровь из мышц.
  - ✧ **В покое** содержание глюкозы в плазме крови составляет 4,5–5,6 мМ, а общее содержание глюкозы (расчёты для взрослого здорового мужчины) в 15 л межклеточной жидкости — 60 ммоль (10,8 г), что примерно соответствует ежечасному расходу этого сахара. Следует помнить, что ни в ЦНС, ни в эритроцитах глюкоза не синтезируется и не хранится в виде гликогена и в то же время является крайне важным источником энергии.
  - ✧ Между приёмами пищи преобладают гликогенолиз, глюконеогенез и липолиз. Даже при непродолжительном голодании (24–48 ч) развивается обратимое состояние, близкое к сахарному диабету, — *голодный диабет*. При этом нейроны начинают использовать в качестве источника энергии кетоновые тела.
- **При физической нагрузке** потребление глюкозы возрастает в несколько раз. При этом увеличиваются гликогенолиз, липолиз и глюконеогенез, регулируемые инсулином, а также функциональными антагонистами инсулина (глюкагон, катехоламины, СТГ, кортизол).
  - ✧ **Глюкагон**. Эффекты глюкагона см. ниже.
  - ✧ **Катехоламины**. Физическая нагрузка через гипоталамические центры (гипоталамический глюкостат) *активирует*

симпатоадреналовую систему. В результате уменьшается выброс инсулина из β-клеток, увеличивается секреция глюкагона из α-клеток, возрастает поступление в кровь глюкозы из печени, усиливается липолиз. Катехоламины также потенцируют рост потребления кислорода митохондриями, вызванный T_3 и T_4.

✧ Благодаря **гормону роста** увеличивается содержание глюкозы в плазме крови, так как усиливается гликогенолиз в печени, уменьшается чувствительность мышц и жировых клеток к инсулину (в результате уменьшается поглощение ими глюкозы), а также стимулируется выброс глюкагона из α-клеток.

✧ **Глюкокортикоиды** *стимулируют* гликогенолиз и глюконеогенез, но подавляют транспорт глюкозы из крови в разные клетки.

• **Глюкостат**. Регуляция глюкозы, содержащейся во внутренней среде организма, имеет целью поддерживать гомеостаз этого сахара в пределах нормальных значений (концепция глюкостата) и осуществляется на разных уровнях. Выше рассмотрены механизмы, позволяющие поддерживать гомеостаз глюкозы на уровне поджелудочной железы и органов-мишеней инсулина (периферический глюкостат). Считают, что центральную регуляцию содержания глюкозы (центральный глюкостат) осуществляют чувствительные к инсулину нервные клетки гипоталамуса, посылающие далее сигналы активации симпатоадреналовой системы, а также к синтезирующим кортиколиберин и соматолиберин нейронам гипоталамуса. Поскольку содержание глюкозы во внутренней среде организма отклоняется от нормальных значений, о чём судят по содержанию глюкозы в плазме крови, развивается гипергликемия или гипогликемия.

✧ **Гипогликемия** — снижение содержания глюкозы в крови менее 3,33 ммоль/л. Гипогликемия может возникать у здоровых лиц после нескольких дней голодания. Клинически гипогликемия проявляется при снижении уровня глюкозы ниже 2,4–3,0 ммоль/л. Ключ к диагностике гипогликемии — триада Уипла: нервно-психические проявления при голодании, глюкоза крови менее 2,78 ммоль/л, купирование приступа пероральным или внутривенным введением рас-

твора декстрозы (40–60 мл 40% раствора глюкозы). Крайнее проявление гипогликемии — гипогликемическая кома.

✧ **Гипергликемия**. Массовое поступление глюкозы во внутреннюю среду организма вызывает рост её содержания в крови — гипергликемию (содержание глюкозы в плазме крови превышает 6,7 мМ). Гипергликемия *стимулирует* секрецию инсулина из β-клеток и *подавляет* секрецию глюкагона из α-клеток островков Лангерханса. Оба гормона блокируют образование глюкозы в печени в процессе гликогенолиза и глюконеогенеза. Гипергликемия в связи с тем, что глюкоза является осмотически активным веществом, может стать причиной обезвоживания клеток, развития осмотического диуреза с потерей электролитов. Гипергликемия может вызвать повреждение многих тканей, особенно кровеносных сосудов. Гипергликемия — характерный симптом сахарного диабета.

Влияние инсулина на жировой обмен

- **Печень**. Инсулин в гепатоцитах:
  ✧ *способствует* синтезу жирных кислот из глюкозы, активируя ацетил-КоА-карбоксилазу и синтазу жирных кислот. Жирные кислоты, присоединяя α-глицерофосфат, превращаются в триглицериды;
  ✧ *подавляет* окисление жирных кислот вследствие увеличенного превращения ацетил-КоА в малонил-КоА. Малонил-КоА ингибирует активность карнитин-ацилтрансферазы (транспортирует жирные кислоты из цитоплазмы в митохондрии для их β-окисления и превращения в кетокислоты. Другими словами, инсулин оказывает антикетогенный эффект.
- **Жировая ткань**. В липоцитах инсулин способствует превращению свободных жирных кислот в триглицериды и их отложению в виде жира. Этот эффект инсулина осуществляется несколькими путями. Инсулин:
  ✧ *увеличивает окисление пирувата,* активируя пируватдегидрогеназу и ацетил-КоА-карбоксилазу, что благоприятствует синтезу свободных жирных кислот;
  ✧ *увеличивает* транспорт глюкозы в липоциты, последующее превращение которой способствует появлению α-глицерофосфата;

- ✧ *способствует синтезу триглицеридов* из α-глицерофосфата и свободных жирных кислот;
- ✧ *предупреждает расщепление триглицеридов* на глицерол и свободные жирные кислоты, ингибируя активность гормончувствительной триглицеридлипазы;
- ✧ *активирует синтез липопротеинлипазы*, транспортируемой к клеткам эндотелия, где этот фермент расщепляет триглицериды хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности.

Воздействие инсулина на белковый обмен и рост организма

Инсулин в печени, скелетных мышцах, а также в других органах-мишенях и клетках-мишенях стимулирует синтез белка и подавляет его катаболизм. Другими словами, *инсулин — сильный анаболический гормон*. Анаболическое влияние инсулина реализуется несколькими путями. Инсулин:

- *стимулирует* поглощение аминокислот клетками;
- *усиливает* транскрипцию генов и трансляцию мРНК;
- *подавляет* распад белков (особенно мышечных) и тормозит их высвобождение в кровь;
- *уменьшает* скорость глюконеогенеза из аминокислот.

Анаболические эффекты инсулина и гормона роста синергичны. Это не в последнюю очередь определяется тем обстоятельством, что эффекты гормона роста осуществляются посредством инсулиноподобного фактора роста — соматомедина С.

Глюкагон и глюкагоноподобные пептиды

Ген глюкагона содержит последовательности, кодирующие структуру нескольких физиологически родственных гормонов с эффектами глюкагона. В результате транскрипции образуется мРНК препроглюкагона, но эта мРНК по-разному расщепляется (дифференциальный сплайсинг) в α-клетках островков Лангерханса и эндокринных L-клетках слизистой оболочки верхних отделов тонкого кишечника, вызывая образование разных мРНК проглюкагона.

- ✧ **Глицентин** состоит из 69 аминокислотных остатков, стимулирует секрецию инсулина и желудочного сока, а также принимает участие в регуляции моторики ЖКТ. Глицентин обнаружен также в нервных клетках гипоталамуса и ствола мозга.

- ✧ **Глюкагоноподобный пептид-1** (аминокислотные последовательности 7—37) — самый мощный стимулятор вызванной глюкозой секреции инсулина (именно поэтому, в частности, тест на толерантность к глюкозе проводят перорально, а не внутривенно). Это пептид подавляет желудочную секрецию и расценивается как физиологический медиатор чувства насыщения. Пептид синтезируется также в нейронах паравентрикулярного ядра гипоталамуса и нейронах центрального ядра миндалевидного тела. Обе группы нервных клеток принимают непосредственное участие в регуляции пищевого поведения.
- ✧ **Глюкагоноподобный пептид-2** стимулирует пролиферацию клеток кишечных крипт и всасывание в тонком кишечнике.

Секреция глюкагона

Внутриклеточные события, обеспечивающие секрецию глюкагона из α-клеток, происходят по тем же механизмам, что и секреция инсулина из β-клеток (см. выше раздел «Регуляторы секреции инсулина»), но те же внеклеточные сигналы, запускающие секрецию глюкагона, зачастую (но не всегда!) приводят к противоположным результатам.

- *Стимулируют* секрецию глюкагона аминокислоты (в особенности аргинин и аланин), гипогликемия, инсулин, гастрин, холецистокинин, кортизол, физическая нагрузка, голодание, β-адренергические стимуляторы, приём пищи (особенно богатой белком).
- *Подавляют* секрецию глюкагона глюкоза, инсулин, соматостатин, секретин, свободные жирные кислоты, кетоновые тела, α-адренергические стимуляторы.

Время полужизни глюкагона в крови — около 5 мин.

Физиологические эффекты глюкагона

Основная мишень глюкагона — печень (гепатоциты), в меньшей степени — адипоциты и поперечнополосатая мышечная ткань (в том числе кардиомиоциты). Рецептор глюкагона расположен в плазмолемме клеток-мишеней, он связывает только глюкагон и посредством G-белка *активирует* аденилатциклазу. Мутации гена глюкагонового рецептора становятся причиной инсулиннезависимого сахарного диабета. Глюкагон расценивают как антагонист инсулина, этот гормон стимулирует гликогенолиз и липолиз, что

ведёт к быстрой мобилизации источников энергии (глюкоза и жирные кислоты). В то же время глюкагон обладает кетогенным эффектом, т.е. стимулирует образование кетоновых тел.

- **Глюкагон увеличивает содержание глюкозы** (способствует гипергликемии) **в плазме крови**. Этот эффект реализуется несколькими путями.
  - ✧ **Стимуляция гликогенолиза**. Глюкагон, активируя гликогенфосфорилазу и ингибируя гликогенсинтазу в гепатоцитах, вызывает быстрый и выраженный распад гликогена и высвобождение глюкозы в кровь.
  - ✧ **Подавление гликолиза**. Глюкагон ингибирует ключевые ферменты гликолиза (фосфофруктокиназа, пируваткиназа) в печени, что приводит к увеличению содержания глюкозо-6-фосфата в гепатоцитах, его дефосфорилированию и освобождению глюкозы в кровь.
  - ✧ **Стимуляция глюконеогенеза**. Глюкагон усиливает транспорт аминокислот из крови в гепатоциты и одновременно активирует основные ферменты глюконеогенеза (пируваткарбоксилаза, фруктозо-1,6-дифосфатаза), что способствует увеличению содержания глюкозы в цитоплазме клеток и её поступлению в кровь.
- **Глюкагон способствует образованию кетоновых тел,** стимулируя окисление жирных кислот: поскольку ингибируется активность ацетил-КоА-карбоксилазы, уменьшается содержание ингибитора карнитин-ацилтрансферазы — малонил-КоА, что вызывает усиленное поступление жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии, где происходит их β-окисление и превращение в кетокислоты. Другими словами, в отличие от инсулина, глюкагон оказывает кетогенный эффект.

Обобщение раздела

Распределение альфа-, бета-, дельта- и F-клеток внутри каждого из островков Лангерханса имеет определённый паттерн, свидетельствующий о том, что возможна паракринная регуляция секреции.

Уровень глюкозы в плазме является первичным физиологическим регулятором секреции инсулина и глюкагона. Аминокислоты, жирные кислоты и некоторые желудочно-кишечные гормоны также принимают участие в этом процессе.

Инсулин оказывает анаболическое влияние на углеводный, жировой и белковый метаболизм в тканях, являющихся мишенью его действия.

Воздействие глюкагона на углеводный, жировой и белковый метаболизм первично проявляется в печени и носит катаболический характер.

ЯИЧКИ

В яичках синтезируются стероидные андрогены и α-ингибин. Их физиологическое значение рассмотрено в главе 19, здесь приведены краткие характеристики гормонов.

- **Стероидные андрогены** вырабатываются интерстициальными клетками Ляйдига (тестостерон и дигидротестостерон) и клетками сетчатой зоны коры надпочечников (дегидроэпиандростерон и андростендион, обладающие слабой андрогенной активностью).
  - ✧ **Тестостерон** — основной циркулирующий андроген. В эмбриогенезе андрогены контролируют развитие плода по мужскому типу. В период полового созревания они стимулируют становление признаков мужского пола. С наступлением половой зрелости тестостерон необходим для поддержания сперматогенеза, вторичных половых признаков, секреторной активности предстательной железы и семенных пузырьков.
  - ✧ **Дигидротестостерон**. 5α-Редуктаза катализирует превращение тестостерона в дигидротестостерон в клетках Ляйдига, простате, семенных пузырьках.
- α-**Ингибин**. Этот гликопротеидный гормон синтезируется в клетках Сертоли извитых семенных канальцев и блокирует синтез гипофизарного ФСГ.

ЯИЧНИКИ

В яичниках синтезируются стероидные женские половые гормоны, гликопротеиновые гормоны ингибины и пептидной природы релаксины. Их физиологическое значение рассмотрено в главе 19, здесь приведены краткие характеристики гормонов.

- **Женские половые гормоны** эстрогены (эстрадиол, эстрон, эстриол) и прогестины (прогестерон) — стероиды.

- ✧ **Эстрогены** в период полового созревания стимулируют становление признаков женского пола. У женщин детородного возраста эстрогены активируют пролиферацию фолликулярных клеток, а в эндометрии контролируют пролиферативную фазу менструального цикла.
  - ✦ **Эстрадиол** (17β-эстрадиол, E_2) — 17β-эстра-1,3,5(10)-триен-3,17-диол — образуется из тестостерона путём его ароматизации, обладает выраженной эстрогенной активностью. Образование ароматических С18-эстрогенов из С19-андрогенов катализирует *ароматаза*, называемая также эстрогенсинтазой. Синтез этого фермента в яичнике индуцируется ФСГ.
  - ✦ **Эстрон** (E_1) — 3-гидроксиэстра-1,3,5(10)-триен-17-он — метаболит 17β-эстрадиола, образуется путём ароматизации андростендиона, имеет небольшую эстрогенную активность, выделяется с мочой беременных.
  - ✦ **Эстриол** — 16α,17β-эстри-1,3,5(10)-триен-3,16,17-триол — образуется из эстрона. Этот слабый эстроген экскретируется с мочой беременных, в значительном количестве присутствует в плаценте.
  - ✦ **Рецептор эстрогенов** относится к ядерным рецепторам, полипептид из 595 аминокислотных остатков, имеет выраженную гомологию с протоонкогеном *v-erbA*.
- ✧ **Прогестерон** относится к прогестинам, его синтезируют клетки жёлтого тела яичника в лютеиновой стадии овариально-менструального цикла, а также клетки хориона при наступлении беременности. Прогестерон в эндометрии контролирует секреторную фазу менструального цикла и существенно увеличивает порог возбудимости ГМК миометрия. *Стимулируют* синтез прогестерона ЛГ и ХГТ. Рецептор прогестинов относится к ядерным факторам транскрипции; вследствие генных дефектов рецептора не возникает изменений эндометрия, характерных для секреторной фазы менструального цикла.

- **Релаксины** — пептидные гормоны из семейства инсулинов, синтезируются клетками жёлтого тела и цитотрофобластом, при беременности оказывают расслабляющий эффект на ГМК миометрия, а перед родами способствуют размягчению лонного сочленения и шейки матки.

- Ингибины, синтезируемые в яичнике, подавляют синтез и секрецию гипоталамического гонадолиберина и гипофизарного ФСГ.

ПЛАЦЕНТА

Плацента синтезирует множество гормонов и других биологически активных веществ, имеющих важное значение для нормального течения беременности и развития плода.

Пептидные гормоны (в том числе нейропептиды и рилизинг-гормоны): хорионический гонадотропин (ХТГ), плацентарный вариант гормона роста, соматомаммотропины хорионические 1 и 2 (плацентарные лактогены), тиреотропин (ТТГ), тиреолиберин (ТТГ-РГ), кортиколиберин (АКТГ-РГ), гонадолиберин, соматолиберин, соматостатин, вещество Р, нейротензин, нейропептид Y, пептид, относящийся к АКТГ, гликоделин А (белок, связывающий инсулиноподобные факторы роста), ингибины.

Стероидные гормоны: прогестерон, эстрон, эстрадиол, эстриол.

ПОЧКИ

Разные клетки почек синтезируют значительное количество веществ, обладающих гормональными эффектами.

- **Ренин** не является гормоном, этот фермент (протеаза, субстратом которой служит ангиотензиноген) — начальное звено в системе «ренин—ангиотензиноген—ангиотензины» (ренин-ангиотензиновая система), важнейшем регуляторе системного АД. Ренин синтезируется в видоизменённых (эпителиоидных) ГМК стенки приносящих артериол почечных телец, входящих в состав околоклубочкового комплекса, и секретируется в кровь. Регуляторы синтеза и секреции ренина: 1) опосредуемая β-адренорецепторами симпатическая иннервация (стимуляция секреции ренина); 2) ангиотензины (по принципу отрицательной обратной связи); 3) рецепторы плотного пятна в составе околоклубочкового комплекса (регистрация содержания NaCl в дистальных канальцах нефрона); 4) барорецепторы в стенке приносящей артериолы почечных телец.
- **Кальцитриол** (1α, 25-дигидроксихолекальциферол) — активная форма витамина D_3 — синтезируется в митохондриях проксимальных извитых канальцев, способствует всасыванию

кальция и фосфатов в кишечнике, стимулирует остеобласты (ускоряет минерализацию костей). Образование кальцитриола стимулируется ПТГ и гипофосфатемией (пониженное содержание фосфатов в крови), подавляется гиперфосфатемией (повышенное содержание фосфатов в крови).

- **Эритропоэтин** — содержащий сиаловую кислоту белок — синтезируется интерстициальными клетками, стимулирует эритропоэз на стадии формирования проэритробластов. Основной стимул к выработке эритропоэтина — гипоксия (снижение pO_2 в тканях, в том числе зависящее от количества циркулирующих эритроцитов).
- **Вазодилататоры** — вещества, расслабляющие ГМК стенки кровеносных сосудов, расширяющие их просвет и тем самым снижающие АД. В частности, брадикинин и некоторые простагландины (Пг) синтезируется в интерстициальных клетках мозгового вещества почки.
  - ✧ **Брадикинин** — нонапептид, образованный из декапептида каллидина (лизил-брадикинин, кининоген, брадикининоген), который в свою очередь отщепляется от α_2-глобулина под действием пептидаз — калликреинов (кининогенины).
  - ✧ **Простагландин** E_2 расслабляет ГМК кровеносных сосудов почки, уменьшая тем самым сосудосуживающие эффекты симпатической стимуляции и ангиотензина II.

СЕРДЦЕ

Натрийуретические факторы (предсердный фактор — атриопептин) синтезируют кардиомиоциты правого предсердия и некоторые нейроны ЦНС. Мишени натрийуретических пептидов — клетки почечных телец, собирательных трубочек почки, клубочковой зоны коры надпочечников, ГМК сосудов. Функции натрийуретических факторов — контроль объёма внеклеточной жидкости и гомеостаза электролитов (угнетение синтеза и секреции альдостерона, ренина, вазопрессина). Эти пептиды оказывают сильный сосудорасширяющий эффект и снижают АД.

ЖЕЛУДОК И КИШЕЧНИК

В стенке трубчатых органов ЖКТ содержится огромное количество разнообразных эндокринных клеток (энтероэндокринные

клетки), секретирующих гормоны. Вместе с вырабатывающими различные нейропептиды клетками собственной нервной системой ЖКТ (энтеральная нервная система) энтероэндокринная система регулирует множество функций пищеварительной системы (рассмотрены в гл. 21). Здесь же для примера назовём пептидные гормоны гастрин, секретин и холецистокинин.

- **Гастрин** стимулирует секрецию HCl париетальными клетками слизистой оболочки желудка.
- **Секретин** стимулирует выделение бикарбоната и воды из секреторных клеток желёз двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы.
- **Холецистокинин** стимулирует сокращения желчного пузыря и выделение ферментов из поджелудочной железы.

РАЗНЫЕ ОРГАНЫ

Клетки различных органов вырабатывают множество химических веществ регуляторного характера, формально не относящихся к гормонам и эндокринной системе (например, Пг, интерфероны, интерлейкины, факторы роста, гемопоэтины, хемокины и др.).

- **Эйкозаноиды** влияют на сократимость ГМК сосудов и бронхов, изменяют порог болевой чувствительности и участвуют в регуляции многих функций организма (поддержание гемостаза, регуляция тонуса ГМК, секреция желудочного сока, поддержание иммунного статуса и т.д.). Например, в лёгких $ПгD_2$ и лейкотриен C_4 — мощные сократительные агонисты ГМК воздухоносных путей, их эффекты соответственно в 30 и в 1000 раз сильнее эффектов гистамина. В то же время $ПгE_2$ — вазодилататор, а лейкотриены D_4 и E_4 — вазоконстрикторы, они также увеличивают проницаемость стенки кровеносных сосудов.
  - ✧ Пг при физиологических значениях pH плохо проникают через биологические мембраны. Их трансмембранный транспорт осуществляют специальные белки-транспортёры, встроенные в клеточные мембраны.
  - ✧ Рецепторы Пг встроены в плазматическую мембрану клеток-мишеней и связаны с G-белками.
- **Гистамин** — мощный стимулятор секреции соляной кислоты в желудке, важнейший медиатор немедленных аллергических

реакций и воспаления, вызывает сокращение ГМК воздухоносных путей и бронхоконстрикцию, но в то же время является сосудорасширяющим агентом для мелких сосудов.

- **Интерфероны** — гликопротеины, имеющие антивирусную активность; выделяют по крайней мере четыре типа интерферонов (α, β, γ, ω).
- **Интерлейкины** (не менее 31) — цитокины, действующие как факторы роста и дифференцировки лимфоцитов и других клеток.
- **Факторы роста** стимулируют рост и дифференцировку, а иногда и трансформацию (озлокачествление) различных клеток. Известно несколько десятков факторов роста: эпидермальный, фибробластов, гепатоцитов, нервов и др.
- **Хемокины** (несколько десятков) — небольшие секреторные белки, в первую очередь регулирующие перемещения лейкоцитов. Примеры наименований хемокинов: фракталкин, лимфотактин, фактор хемотаксиса моноцитов, ИЛ-18, эутактин и множество других.
- **Колониестимулирующие факторы** — белковые факторы, необходимые для выживания, пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток. Они носят имя клеток, на которые оказывают стимулирующее влияние: колониестимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF), колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF) и колониестимулирующий фактор многих клеточных типов (ИЛ-3). Эти факторы вырабатывают макрофаги, Т-лимфоциты, эндотелий, фибробласты.

Лептин — гормон, образующийся в адипоцитах, воздействует на гипоталамус, понижая потребление пищи и увеличивая расход энергии.

Адипонектин — гормон, образующийся так же, как и лептин, в адипоцитах, но действующий как антагонист лептина.

Глава 19

РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА

МУЖСКАЯ ПОЛОВАЯ СИСТЕМА

Репродуктивная функция мужчины складывается из трёх взаимосвязанных позиций. К ним относятся *герминативная функция яичек* — механизмы образования сперматозоидов (сперматогенез и спермиогенез), *физиология полового акта* и *гормональная регуляция репродуктивной функции*.

Половое созревание мальчиков

Нормальное половое созревание происходит при переходе от половой незрелости ребёнка к взрослому состоянию половой зрелости через промежуточную стадию пубертата. Половое созревание (пубертат) — процесс, в течение которого у индивидуума появляются физические и поведенческие атрибуты, позволяющие ему воспроизводить потомство. У мальчиков пубертат возникает в результате увеличивающейся секреции андрогенов из яичек, что происходит под действием гонадотропинов передней доли гипофиза. Одновременно в развитии признаков пубертата принимают участие стероидные гормоны коры надпочечника (адренархе, см. ниже). В Европе и России пубертат у мальчиков начинается в 9–14 лет именно с увеличения размеров яичек (рис. 19-1 и сопровождающая рисунок таблица), а также с появления лобкового оволосения (рис. 19-2 и сопровождающая рисунок таблица).

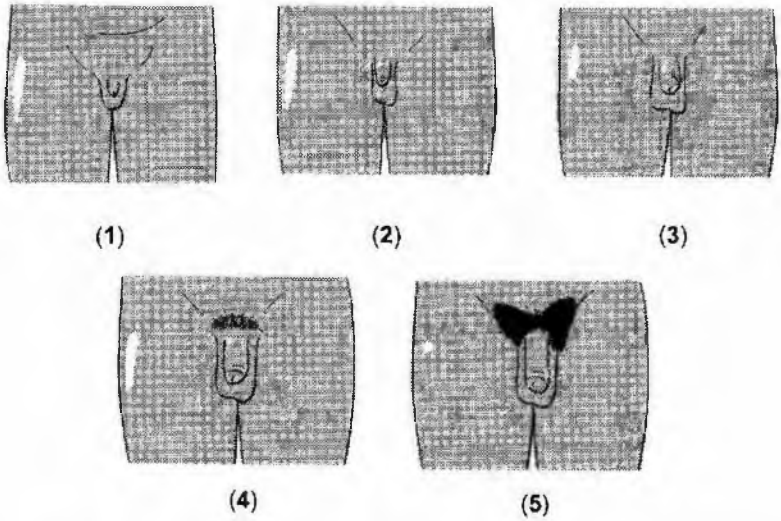


Рис. 19-1. Стадии развития наружных половых органов у мальчиков [18]. Пояснения см. в сопровождающей таблице.

	Характеристика	Возраст (средние показатели)	Возраст (границы)
1	Препубертатная стадия. Яички, мошонка и половой член такие же, как в детстве		
2	Яички и мошонка увеличиваются. Изменяются цвет и структура кожи мошонки; размер яичек составляет 2,0–3,2 см	11,6	9,5–13,8
3	Удлиняется половой член. Продолжается рост мошонки и яичек; яички имеют размеры 3,3–4,0 см	12,9	10,8–14,9
4	Увеличиваются длина и диаметр полового члена, размеры его головки. Продолжается рост яичек и мошонки, темнеет кожа мошонки	13,8	11,7–15,8
5	Взрослая стадия. Яички, мошонка и половой член приобретают размеры и форму, характерные для взрослых	14,9	12,7–17,1

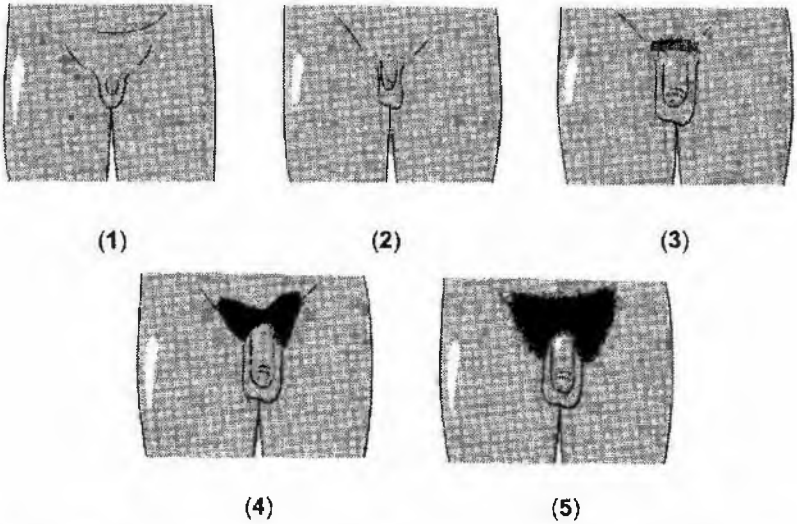


Рис. 19-2. Стадии формирования лобкового оволосения [18]. Цифра в скобках на рисунке указывает на соответствующую стадию. Пояснения см. в сопровождающей таблице.

	Характеристика	Возраст (средние показатели)	Возраст (границы)
1	Препубертатная стадия. Отсутствие лобковых волос, генитальная область покрыта пушковыми волосами		
2	У основания полового члена появляются единичные длинные, слегка пигментированные волосы	13,4	11,2–15,6
3	Лобковые волосы темнеют, начинают виться и распространяются на значительную поверхность кожи	13,9	11,9–16,0
4	Волосы такие же, как у взрослых, но область распространения несколько меньше	14,4	12,2–16,5
5	Количество и вид волос как у взрослых. Волосы распределены в виде треугольника, а также распространяются на внутреннюю поверхность бедра. У 80% мужчин лобковые волосы растут по средней линии живота	15,2	13,0–17,3

Созревание яичек

Созревание яичек в пубертатном периоде включает инициацию секреции андрогенов клетками Ляйдига, рост извитых семенных канальцев и начало сперматогенеза. Все эти события находятся под контролем гонадотропинов (ФСГ и ЛГ).

Гонадотропины. У детей концентрации ФСГ и ЛГ как в гипофизе, так и в крови низкие. Амплитуда и частота пульсовой секреции обоих гормонов также низка, что обусловлено медленным и слабым высвобождением гонадолиберина из гипоталамуса. Примерно за год до того, как начинают увеличиваться яички, амплитуда и концентрация пульсовой секреции ФСГ и ЛГ начинает возрастать, особенно во время сна. Этот выраженный суточный ритм в секреции ФСГ и ЛГ — первое эндокринологическое проявление пубертата. Суточные колебания особенно выражены в ходе пубертата и практически исчезают к его окончанию.

Адренархе

Адренархе — отрезок времени, в течение которого надпочечники участвуют в половом созревании. Этот период характеризуется увеличением синтеза и секреции надпочечниками малоактивных андрогенов (андростендион, дегидроэпиандростерон и сульфат дегидроэпиандростерона). Хотя надпочечники образуют только 5% всего количества циркулирующих андрогенов у мальчиков, именно эти гормоны ответственны за начало подмышечного и лобкового оволосения. Надпочечниковые андрогены в периферических тканях превращаются в более активные гормоны, такие, как тестостерон и дигидротестостерон, которые и стимулируют лобковое и подмышечное оволосение, а также деятельность подмышечных сальных и потовых желёз. Подмышечное и лобковое оволосение начинается одновременно с увеличением размеров яичек, что делает внешне заметным наступление пубертата. Причина наступления адренархе не известна. Наиболее наглядное доказательство того, что это внутренний программируемый процесс, происходящий в самих надпочечниках, — его независимость от АКТГ.

Вторичные половые признаки

Тестостерон и его метаболиты вызывают характерные соматические изменения у мальчиков в пубертатном периоде. К таким изменениям относятся увеличение размера гортани и «ломка» голоса, увеличение массы костной ткани, массы и силы мышц, утолщение

кожи, увеличение количества и утолщение волос на теле, лобке, в подмышечных впадинах и на лице. Эти вторичные половые признаки прогрессивно появляются вслед за началом созревания яичек в последующие 2–2,5 года. Оволосение лица — последний по времени проявления вторичный половой признак — полностью развивается только к 20–25 годам.

Соматический рост

Соматический рост во время пубертата обусловлен совместным действием половых гормонов, СТГ и соматомедина С (инсулиноподобный фактор роста 1). Инсулин и тироксин также необходимы для роста. Отсутствие СТГ или соматомедина С (или рецепторов соматомединов) приводит к карликовости даже при достаточной концентрации половых гормонов в плазме.

Одновременно с изменением пульсовой частоты высвобождения ЛГ, что служит сигналом к началу пубертата, изменяется амплитуда секреции СТГ. Полагают, что эти изменения — результат стимуляции гипофиза эстрогенами (как у девочек, так и у мальчиков). У мальчиков повышение синтеза СТГ инициируется и поддерживается тестостероном, но этого не происходит при введении дигидротестостерона. Кроме того, секрецию СТГ в присутствии тестостерона тормозит тамоксифен — блокатор эстрогеновых рецепторов. Напротив, даже минимальные концентрации эстрогенов весьма стимулируют секрецию СТГ. Эти наблюдения позволяют предположить, что эффект тестостерона на рост костей не является первичным, а, возможно, обусловлен ароматизацией тестостерона в эстрадиол. Если же тестостерон влияет на мышцы, андрогены, напротив, действуют прямо и вызывают увеличение мышечной массы.

Рост костей начинается, когда тестостерон, ароматизированный до эстрадиола, повышает содержание СТГ, что индуцирует параллельное увеличение концентрации соматомедина С. Соматомедин С выступает в качестве мощного анаболического гормона, опосредующего многие метаболические функции СТГ, включая формирование кости. В нормальных условиях СТГ стимулирует синтез соматомедина С, а соматомедин С в свою очередь тормозит высвобождение СТГ по механизму отрицательной обратной связи. Во время пубертата, однако, содержание СТГ продолжает увеличиваться, несмотря на высокую концентрацию соматомедина С, что создаёт условия для быстрого роста. Вне периода пубертата сочетание повышенной

секреции СТГ и соматомедина С наблюдают только при акромегалии (непропорциональный и выраженный рост костей, преимущественно конечностей), когда секреция СТГ автономна, т.е. не зависит от различных регуляторных механизмов.

Скорость роста у мальчиков максимальна, когда концентрация тестостерона плазмы достигает 50% таковой взрослого мужчины. Этот рост продолжается до тех пор, пока в кости имеются эпифизарные хрящи. Половые стероиды (возможно, эстрогены) ответственны за закрытие зон роста в области эпифизов, что происходит у подростков в среднем до 20 лет.

Андрогены оказывают прямой анаболический эффект на мышечную массу, существенно возрастающую в пубертатный период.

ГЕРМИНАТИВНАЯ ФУНКЦИЯ

Яички выполняют две различные функции — гаметогенную (образование сперматозоидов — сперматогенез) и эндокринную (синтез андрогенов и ингибинов).

- **Сперматогенез** осуществляется в специальных структурах, называемых извитыми семенными канальцами, которые имеют сильно извитый ход и располагаются внутри долек яичка. Извитые канальцы, подходя к средостению яичка, превращаются в прямые канальцы, которые, в свою очередь, переходят в канальцы сети, располагающиеся непосредственно в средостении яичка. Прямые и извитые канальцы служат для выведения сперматозоидов, образующихся исключительно в сперматогенном эпителии извитых семенных канальцев.
- **Андрогены** синтезируются группами специализированных клеток, лежащих в интерстиции между извитыми семенными канальцами. Эти клетки называются клетками Ляйдига.
- **Ингибины** синтезируют так называемые поддерживающие клетки сперматогенного эпителия — клетки Сертоли.

Сперматогенный эпителий

Клетки, ответственные за сперматогенез, располагаются в канальцах, окружённых базальной мембраной. Выстилающий их эпителий состоит из развивающихся сперматозоидов и поддерживающих клеток. Этот эпителий называют сперматогенным (рис. 19-3, А). На поперечных срезах яичка видны сперматоциты на различных стадиях созревания.

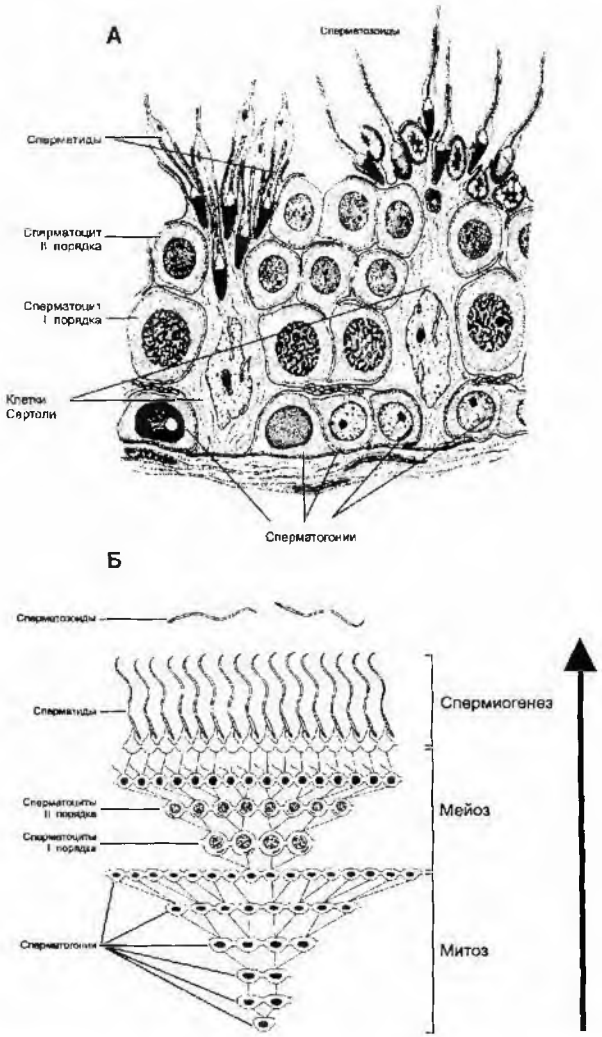


Рис. 19-3. Сперматогенный эпителий (А) [11]. Клон сперматогенных клеток (Б). На базальной мембране располагаются поддерживающие клетки Сертоли, а также сперматогонии. Выше лежат сперматоциты первого и второго порядка, над которыми находятся сперматиды на различных этапах развития и сперматозоиды (А). Практически во всех стадиях (размножение, мейоз, рост и созревание) сперматогенные клетки связаны друг с другом цитоплазматическими мостиками. Только в стадии формирования гамет цитоплазматические мостики разрываются и сперматозоиды оказываются свободными (Б).

Клетки Сертоли

Среди сперматогенных клеток располагаются клетки Сертоли — единственный вид несперматогенных клеток сперматогенного эпителия. Эти клетки, удачно названные «клетками-няньками», ответственны за метаболическую и структурную поддержку развивающихся сперматозоидов. Клетки Сертоли одной стороной (нижней) контактируют с базальной мембраной, а другой стороной (верхней) обращены к развивающимся сперматозоидам. Клетки Сертоли имеют большие и многочисленные пальцевидные выросты, которые могут одновременно контактировать со множеством клеток сперматогенного эпителия. В клетки Сертоли погружены развивающиеся сперматиды и сперматозоиды. **Функции** этих клеток — *трофическая* (обеспечение развивающихся гамет питательными веществами), *фагоцитоз* избыточной цитоплазмы сперматид и дегенерирующих половых клеток, *ароматизация* андрогенов (превращение тестостерона в эстрогены, что необходимо, чтобы на локальном уровне регулировать функции эндокринных клеток Ляйдига), *секреция* жидкости и связывающего андрогены белка (необходимы для транспорта сперматозоидов в семенных канальцах) и эндокринная (синтез ингибинов). Важная функция клеток Сертоли — создание гематотестикулярного барьера.

Гематотестикулярный барьер

Поддерживающие клетки Сертоли в период полового созревания образуют друг с другом плотные контакты, предупреждающие диффузию межклеточной жидкости между базальным и более поверхностно расположенным компартментами сперматогенного эпителия. Базальный компартмент содержит сперматогонии, а поверхностный — более зрелые сперматогенные клетки. Благодаря такому барьеру, в поверхностном компартменте сперматогенного эпителия создаётся специфическая гормональная среда с высоким уровнем тестостерона. Избирательная проницаемость барьера изолирует созревающие половые клетки от токсичных веществ и препятствует развитию аутоиммунного ответа против поверхностных Аг, экспрессирующихся на мембране сперматозоидов в ходе их созревания.

Сперматогенез

Сперматогенез (см. рис. 19-3) начинается с наступлением половой зрелости. Яички, в отличие от яичников, располагаются вне

полости тела (в мошонке). Это обстоятельство важно для нормального течения сперматогенеза, происходящего при температуре 34 °С и ниже. Так, при неопущении яичек в мошонку (криптохизм) сперматогенез блокируется.

Сперматогенез состоит из трёх последовательных фаз (рис. 19-3, Б): пролиферация сперматогоний (митозы), созревание сперматоцитов (два деления мейоза) и формирование сперматозоидов из сперматид (спермиогенез).

- **Сперматогонии и пролиферация**. Исходные сперматогенные клетки (сперматогонии), активизирующиеся к началу пубертата, практически постоянно делятся в базальном отделе извитого семенного канальца. Из этого резерва самообновляющиеся стволовые клетки преобразуются в сперматогонии. Каждая сперматогония претерпевает ограниченное количество митотических делений и формирует клон зародышевых клеток. После финального деления сперматогонии становятся сперматоцитами I порядка. Эта фаза находится под стимулирующим влиянием тестостерона и ФСГ. Сперматогонии — наиболее чувствительные к повреждению клетки яичка. Многие факторы (в том числе ионизирующее излучение, перегревание, приём алкоголя, голодание, местное воспаление и тяжёлые заболевания) могут вызвать их дегенеративные изменения.
- **Мейоз**. Сперматоциты I порядка проходят два мейотических деления, в результате которых получаются дочерние клетки с уменьшенным в два раза набором хромосом. Сперматоциты I порядка, проходят первое деление мейоза, в результате образуются сперматоциты II порядка, а после второго деления — сперматиды, имеющие гаплоидный набор хромосом.
- **Фаза формирования** (спермиогенез) находится в тесном контакте сперматид с клетками Сертоли. В сперматидах происходят существенные перестройки, в ходе которых формируются хвост, митохондриальная муфта и акросома (см. рис. 19-3, А). Спермиогенез осуществляется только при наличии эстрогенов и ФСГ. Сперматозоиды отделяются от сперматогенного эпителия под влиянием ЛГ.

Параметры сперматогенеза

- Количество клеточных делений сперматогонии постоянно: у человека происходит четыре митотических деления.

- В каждом небольшом участке извитого семенного канальца сперматогенез происходит циклично. В результате соседние участки канальцев имеют различную морфологию, а сперматозоиды на протяжении извитого семенного канальца продвигаются к поверхности сперматогенного эпителия в виде своеобразных волн.
- Время, необходимое для превращения сперматогонии в сперматозоид, готовый войти в придаток яичка, постоянно: у человека этот процесс занимает 64±4 дня. Окончательная дифференцировка сперматозоидов происходит в протоке придатка яичка в течение следующих 2 нед. Только в области хвоста придатка под влиянием тестостерона и эстрогенов сперматозоиды становятся зрелыми половыми клетками и приобретают способность к самостоятельному передвижению. Зрелые половые клетки хранятся в семявыносящем протоке (*vas deferens*).

Сперматозоиды и сперма

Жидкость, эякулируемая во время полового акта (эякулят), — сперма, она содержит сперматозоиды и секреторную жидкость добавочных желёз мужской половой системы (семенные пузырьки, простата и бульбоуретральные железы). В семенной жидкости на долю сперматозоидов приходится 5% объёма, 95% — на секреты добавочных желёз.

- **Семенные пузырьки** секретируют вязкий, желтоватого цвета секрет, поступающий в семявыбрасывающий проток во время эякуляции. Секрет семенных пузырьков разжижает семя, содержит фруктозу, соли аскорбиновой и лимонной кислоты, Пг — т.е. вещества, обеспечивающие сперматозоиды энергетическим запасом, повышающие их выживаемость и функциональную активность.
- **Предстательная железа**. Секрет железы принимает участие в разжижении семени и способствует его прохождению по мочеиспускательному каналу при эякуляции. Секрет железы содержит бикарбонат, липиды, протеолитические ферменты (фибринолизин), кислую фосфатазу. Слабощелочная реакция секрета (pH 7,5) нейтрализует кислотность других компонентов семенной жидкости и, таким образом, увеличивает подвижность и фертильность (оплодотворяющая способность) сперматозоидов.

- **Бульбоуретральные железы** Купера. Вязкий слизистый секрет, выделяемый в период полового возбуждения, служит для смазки уретры перед эякуляцией.

Эякулят

В конце полового акта сперма выбрасывается из полового члена во влагалище партнёрши. Количество эякулята при каждом совокуплении составляет 3,5 (2–6) мл, каждый миллилитр содержит примерно 20–50 млн сперматозоидов. Для обеспечения фертильности (оплодотворяющей способности) в каждом миллилитре спермы должно быть не менее 20 млн сперматозоидов (в том числе 60% нормальной морфологии и свыше 50% подвижных). После эякуляции максимальная продолжительность жизни сперматозоидов в половых путях женщины не превышает 48 ч. В то же время при температуре ниже −100 °С сперматозоиды сохраняют фертильность годами.

Эндокринология мужской половой системы

Многообразные процессы в мужском организме (как непосредственно связанные с репродуктивной функцией, так и определяющие мужские соматический, психологический и поведенческий фенотипы) регулируются андрогенами (стероидные мужские половые гормоны), ингибинами, гипоталамическим люлиберином, гипофизарными гонадотропными гормонами (ЛГ и ФСГ), а также эстрадиолом и некоторыми другими биологически активными веществами. Все гормоны мужской половой сферы формируют регуляторный контур, упрощённая схема которого приведена на рис. 19-4.

Андрогены

Известно несколько стероидных гормонов (тестостерон, дигидротестостерон, дегидроэпиандростерон, андростендион и некоторые другие) с андрогенной активностью.

Тестостерон

Тестостерон — основной циркулирующий андроген, суточная секреция — 5 мг (от 2 до 10 мг), синтезируется в клетках Ляйдига. Гормон удаляется из крови в течение 30–60 мин, присоединяясь к клеткам-мишеням или распадаясь на неактивные компоненты.

- **Стимулятор синтеза** — ЛГ (стимулирующий интерстициальные клетки гормон).

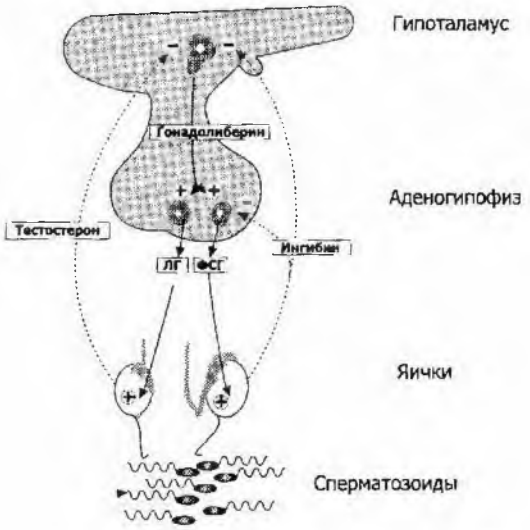


Рис. 19-4. Регуляторные взаимоотношения в системе «гипоталамус—гипофиз—яички» [7]. Непрерывные стрелки и символ «+» — активирующие влияния, прерывистые стрелки и символ «—» — ингибирующие влияния.

- **Ароматизация** тестостерона ведёт к образованию эстрадиола.
- **Транспортные белки**
  - ✧ Андрогенсвязывающий белок (см. рис. 19-5) отвечает за поддержание высокого уровня тестостерона в сперматогенном эпителии, накапливая тестостерон в просвете семенных канальцев.
  - ✧ β-Глобулин и альбумин связывают в крови до 99% тестостерона.
- **Рецептор** андрогенов (рецептор дигидротестостерона) относится к ядерным, содержит ДНК-связывающую область (см. подробнее в подразделе «Рецепторы», гл. 18). Тестостерон свободно проникает в цитоплазму клеток-мишеней. Под влиянием 5α-кеторедуктазы тестостерон превращается в дигидротестостерон, который связывается рецепторным цитоплазматическим белком. Этот комплекс мигрирует в клеточное ядро и активирует транскрипцию ряда генов. Известно множество мутаций, приводящих к полной или частичной нечувствительности мишеней к андрогенам.

- **Функции**
  - ✧ **Половая сфера**. Тестостерон, как и остальные андрогены, весьма необходим для половой дифференцировки, полового созревания, поддержания вторичных половых признаков и сперматогенеза (см. ниже).
  - ✧ **Тестостерон — анаболический гормон**. В этом качестве в разных органах (печень, скелетные мышцы, кости) тестостерон стимулирует синтез белка. В частности, под влиянием тестостерона возрастает мышечная масса, плотность и масса костной ткани. Вследствие стимуляции синтеза эритропоэтина повышается содержание Hb и гематокрит (Ht), а в связи с увеличением синтеза липазы печени в крови в ней уменьшается уровень липопротеинов высокой плотности и увеличивается содержание липопротеинов низкой плотности. Другими словами, тестостерон имеет выраженный атерогенный эффект, т.е. способствует развитию атеросклероза (в том числе венечных сосудов).

Дигидротестостерон

Дигидротестостерон образуется в клетках Ляйдига (около 100 мкг/сут) и в ряде других органов (до 300 мкг/сут). Дигидротестостерон необходим для дифференцировки наружных половых органов (мошонка, половой член). Этот анаболический стероид запрещён законодательством ряда стран к применению (кроме диагностических целей).

Дегидроэпиандростерон и **андростендион** и ряд других стероидов обладают слабой андрогенной активностью.

Регуляция сперматогенеза

Гормональная регуляция сперматогенеза многообразна (см. рис. 19-4). Гипоталамо-гипофизарная система при помощи гонадолиберина активирует синтез и секрецию гонадотропных гормонов гипофиза, влияющих на активность клеток Ляйдига (синтез и секреция тестостерона) и Сертоли (синтез и секреция ингибинов). В свою очередь, вырабатываемые в яичке тестостерон и ингибины корректируют эндокринную деятельность гипоталамо-гипофизарной системы.

- **Тестостерон**. Сперматогенез в яичках поддерживается тестостероном — главным активатором этого процесса.
- **ФСГ**. Для полноценного осуществления сперматогенеза необходим также ФСГ. Мишенью ФСГ в извитых семенных канальцах

служат клетки Сертоли. ФСГ поступает в интерстиций яичка по мелким артериолам (рис. 19-5), затем диффундирует через базальную мембрану извитых канальцев и связывается со специфическими мембранными рецепторами на клетках Сертоли. Стимуляция рецепторов ФСГ приводит к синтезу внутриклеточных рецепторов андрогенов и андрогенсвязывающего белка (АСБ). Затем клетки Сертоли секретируют АСБ, и он связывает тестостерон, образуемый клетками Ляйдига и диффундирующий внутрь извитых семенных канальцев. АСБ переносит андрогены к сперматогенным клеткам, где они воздействуют на премейотические клетки (сперматоциты I порядка), имеющие андрогеновые рецепторы. Зависимость функций клеток Сертоли от ФСГ сопоставима с функциями их гомологов (фолликулярные клетки) в яичнике. Как и фолликулярные клетки яичника, клетки Сертоли секретируют ингибины. Ингибины вместе с тестостероном тормозят образование ФСГ у мужчин.

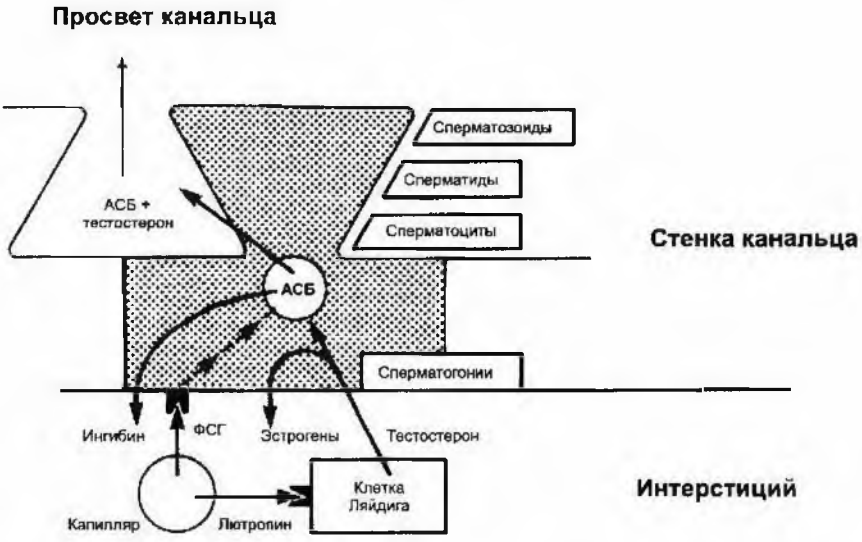


Рис. 19-5. Гормональная регуляция секреторной функции клеток Сертоли (заштрихована на рисунке). Фоллитропин стимулирует секрецию андрогенсвязывающего белка (АСБ), поддерживающего высокий уровень тестостерона в верхних слоях сперматогенного эпителия. Часть тестостерона в клетках Сертоли путём ароматизации превращается в эстрогены [11].

Гонадолиберин

Гонадолиберин синтезируется в нейросекреторных клетках гипоталамуса. Синтез гонадолиберина *подавляется* тестостероном и ингибинами (см. рис. 19-4). Гонадолиберин по аксоном нервных клеток транспортируется к срединному возвышению и поступает в кровь из аксонов нейросекреторных клеток в пульсирующем режиме с пиковыми интервалами около 2 ч. Достигая по гипоталамо-гипофизарной системе кровотока передней доли гипофиза, гонадолиберин активирует синтезирующие ФСГ и ЛГ эндокринные клетки.

Гипофизарные гонадотропины

Гонадотропные гормоны (фолликулостимулирующий — ФСГ и лютеинизирующий — ЛГ), как и гонадолиберин, высвобождаются в кровь в пульсирующем режиме, что особенно характерно для ЛГ. Его концентрации в крови мужчин эпизодически повышаются (с интервалами 90–120 мин).

- **Регуляторы синтеза и секреции** (см. рис. 19-4). Секреция гонадотропных гормонов контролируется гонадолиберином (*активирует*) и тестикулярными гормонами (*подавляют*). Супрессорный эффект тестостерона на секрецию ЛГ в основном проявляется на уровне гипоталамуса (через синтез гонадолиберина), тогда как эстрогены снижают чувствительность гонадотропных клеток к гонадолиберину. В то же время половые стероиды слабо влияют на секрецию ФСГ, тогда как ингибины оказывают выраженное подавляющее действие на гонадотропные клетки, синтезирующие ФСГ.
- **Мишени** гонадотропных гормонов — яички. Клетки Сертоли имеют рецепторы ФСГ, а клетки Ляйдига — ЛГ.
  - ✧ **ФСГ** *активирует* в клетках Сертоли синтез и секрецию андрогенсвязывающего белка, ингибинов, эстрогенов, трансферрина, активаторов плазминогена (см. рис. 19-5).
  - ✧ **Лютропин**. Клетки Ляйдига имеют рецепторы ЛГ. ЛГ *стимулирует* в клетках Ляйдига синтез и секрецию тестостерона и отчасти эстрогенов.

Эстрогены

В гладком эндоплазматическом ретикулуме клеток Сертоли путём ароматизации происходит превращение тестостерона, син-

тезированного в клетках Ляйдига, в эстрогены. Хотя этот вклад в уровень эстрогенов крови невелик, клетки Сертоли оказывают значительное влияние на синтез тестостерона. Эстрогены связываются с рецепторами в клетках Ляйдига и подавляют синтез тестостерона.

Ингибины

В ответ на стимуляцию ФСГ клетки Сертоли выделяют гликопротеины ингибины (α- и β), блокирующие синтез и секрецию ФСГ (см. рис. 19-5) и гонадолиберина. Структура ингибинов гомологична мюллерову ингибирующему фактору, секретируемому клетками Сертоли у плода.

ЖЕНСКАЯ ПОЛОВАЯ СИСТЕМА

Функция женской половой системы — репродуктивная. Разные органы системы специализируются на выполнении конкретных задач. Так, яичники выполняют *герминативную* (овогенез, овуляция) и *эндокринную* (синтез и секреция эстрогенов, прогестерона, релаксинов и ингибинов) функцию, маточные трубы — *транспортную* (продвижение овулировавшей яйцеклетки в полость матки, оплодотворение), матка — *вынашивание плода;* канал шейки матки и влагалище — это *родовые пути*, молочные железы необходимы для *вскармливания ребёнка.*

Для герминативной функции женщины детородного возраста вне беременности характерна помесячная цикличность процессов (овариально-менструальные циклы).

- **Овариальный цикл** — продолжение овогенеза (фазы роста и созревания), овуляция, формирование жёлтого тела. Овариальный цикл *регулируется* гипофизарными гонадотропинами — ФСГ и ЛГ. Маточные трубы, влагалище, молочные железы также подвергаются циклическим изменениям в рамках овариального цикла.
- **Менструальный цикл** — характерные изменения слизистой оболочки матки (эндометрия), имеющие целью возможность имплантации и без наступления последней заканчивающиеся отторжением части эндометрия (менструация). Все фазы менструального цикла *контролируются* гормонами яичника — эстрогенами и прогестероном.

Половое созревание девочек

Половое созревание (пубертат) — процесс, в течение которого у девочки появляются физические и поведенческие атрибуты, позволяющие ей воспроизводить потомство. У девочек наступление пубертата обусловлено усиливающейся секрецией яичниками эстрогенов, возникающей под действием гонадотропинов передней доли гипофиза. В Европе и России пубертат у девочек начинается с развития молочных желёз (телархе), что происходит между 8–10-м годом жизни. Другие вторичные половые признаки (лобковое оволосение, увеличение размеров больших и малых половых губ, матки, повышенное отложение жира в нижней части туловища и на бёдрах) появляются в следующие 2–2,5 года. Кульминация пубертата у девочек — появление первой менструации — менархе и регулярных менструаций. Средний возраст менархе 12,8±1,2 года.

Лобковое оволосение

Соматические проявления пубертата у девочек подразделяются на пять стадий. Стадии формирования лобкового оволосения приведены на рис. 19-6 и в сопровождающей рисунок таблице.

Адренархе

Адренархе у девочек начинается в 6–8-летнем возрасте. Секреция слабых надпочечниковых андрогенов наступает примерно на 2 года раньше видимого начала пубертата. Дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерона сульфат обусловливают начало роста волос на лобке и в подмышечных впадинах, активацию работы подмышечных желёз. Появление подмышечного и лобкового оволосения происходит параллельно с началом роста молочных желёз, что делает заметным наступление пубертата у девочек. Пусковой механизм адренархе не известен.

Менархе

Термин «менархе» применяют, чтобы обозначить начало менструальных циклов у девочек, буквально — время наступления первой менструации. Менархе — конечный итог сложной последовательности событий, включающей созревание гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Четыре стадии созревания включают (i) синтез и секрецию гипоталамического гонадолиберина, (ii) усиленный синтез ФСГ и ЛГ в гипофизе, (iii) реакцию яичника на гонадотропины в виде секреции половых гормонов и

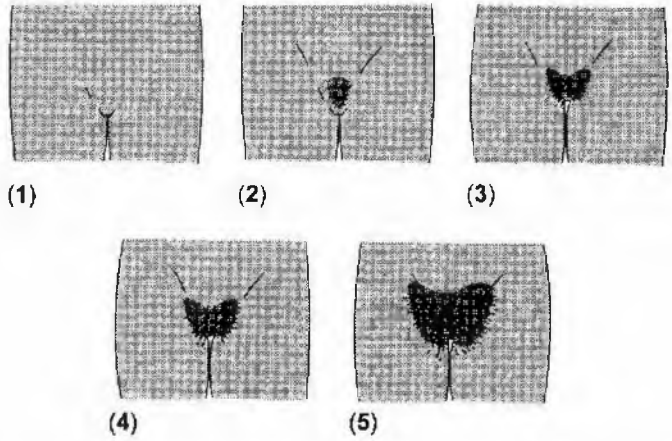


Рис. 19-6. Стадии формирования лобкового оволосения [18]. Цифра в скобках указывает на соответствующую стадию (пояснения см. в сопровождающей таблице).

	Характеристика	Возраст (средние показатели)	Возраст (границы)
1	Предпубертатная стадия. Отсутствие лобковых волос, генитальная область покрыта пушковыми волосами		
2	По медиальному краю больших половых губ с двух сторон появляются единичные длинные, слегка пигментированные волосы	11,7	9,3–14,1
3	Лобковые волосы темнеют, начинают виться и распространяются на значительную поверхность кожи лобка	12,4	10,2–14,6
4	Волосы такие же, как у взрослых: пигментированные, жёсткие и вьющиеся. Область распространения несколько меньше, чем у взрослых	13,0	10,8–15,1
5	Взрослая стадия. Количество и вид волос как у взрослых. Волосы распределены в виде треугольника, а также распространяются на внутреннюю поверхность бедра. Волосы вдоль срединной линии живота не растут	14,4	12,2–16,7

(iv) установление положительной обратной связи между эстрогенами и ЛГ, что позволяет индуцировать овуляцию (см. ниже).

У девочек концентрации ФСГ и ЛГ в гипофизе и плазме крови низкие, так как гипоталамический «пульсовый генератор» гонадолиберина работает медленно (юношеская пульсация). Первым эндокринологическим проявлением пубертата становится возрастание пульсовой секреции ФСГ и ЛГ во время сна. Предполагают, что начало пубертата связано с устранением тормозящего действия ЦНС на гипоталамический «пульсовый генератор» гонадолиберина. Суточные различия в секреции ФСГ и ЛГ почти полностью исчезают к концу пубертата.

Наступление менархе также связано с достижением определённого содержания жировой ткани в организме. В этом отношении важную роль играют соматомедин С и лептин, обеспечивающие связь между состоянием метаболизма и регуляцией ЦНС полового созревания.

Созревание яичников в пубертатном периоде включает начало секреции эстрогенов фолликулярными клетками, окружающими овоцит. С началом пубертата происходит размножение, а затем атрезия фолликулярных клеток одного из фолликулов. Под действием овариальных эстрогенов, выделяемых фолликулярными клетками, происходит созревание яйцеклетки. Итог этого процесса — овуляция (выход первой зрелой яйцеклетки). Одновременно начинается образование прогестерона формирующимся жёлтым телом. Образующиеся в яичнике эстрогены вызывают в эндометрии пролиферативные изменения, которые сменяются секреторными, происходящими под влиянием прогестерона. Всё это даёт возможность имплантации. В начале становления репродуктивной функции, когда девочки только достигают менархе, некоторые циклы могут быть ановуляторными, так как положительная обратная связь между гипоталамусом и эстрогенами в полной мере ещё не сформировалась. Маточные кровотечения, появляющиеся в результате продолжительного воздействия эстрогенов на эндометрий, в действительности вызваны отторжением пролиферативного или гиперпластического эндометрия, их нельзя считать собственно менструацией. Эти кровотечения весьма непредсказуемы и могут быть достаточно выраженными из-за отсутствия прогестерона, способствующего прекращению менструации. Через 5 лет после наступления менархе у 90% девочек устанавливаются регулярные овуляторные циклы.

Телархе

Каждая молочная железа представлена дольками железистой ткани, волокнистой соединительной тканью, соединяющей доли и дольки, и жировой тканью, расположенной между долями. Каждая доля подразделяется на дольки, состоящие в основном из альвеол, кровеносных сосудов и молочных протоков. Ткани молочных желёз весьма чувствительны к гормонам уже с внутриутробного периода. Стадии развития молочных желёз в пубертате показаны на рис. 19-7 и в сопровождающей его таблице.

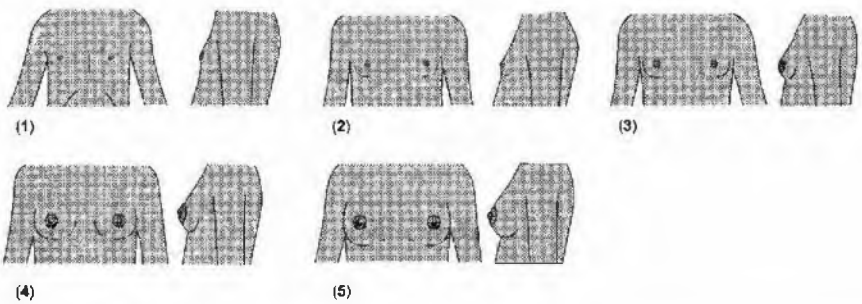


Рис. 19-7. Стадии развития молочных желёз [18]. Цифра в скобках указывает на соответствующую стадию, пояснения см. в сопровождающей рисунок таблице.

	Характеристика	Возраст (средние показатели)	Возраст (крайние границы)
1	Препубертатная стадия: выступающий сосок и небольшая плоская ареола		
2	Стадия почки: сосок и ареола приподнимаются в виде небольшого (первичного) возвышения. Диаметр ареолы увеличивается	11,2	9,0–13,3
3	Дальнейшее увеличение размеров железы (с приподнятием соска) и ареолы, ареола не отграничена от железы	12,2	10,0–14,3
4	Ареола и сосок формируют вторичное возвышение, отграничены от железы	13,1	10,8–15,3
5	Взрослая стадия. Ареола возвышается над поверхностью железы; сосок выступает	15,3	11,9–18,8

Ко времени рождения молочная железа почти полностью состоит из молочных протоков с очень небольшим количеством альвеол. Эти рудиментарные молочные железы могут обладать незначительной секреторной функцией в течение нескольких дней после рождения. Наличие такой секреции обусловлено высоким содержанием пролактина, а также воздействием больших концентраций плацентарных эстрогенов и прогестерона во время беременности. Как только плацентарные гормоны исчезают из циркуляции новорождённого, молочные железы входят в состояние покоя до момента пубертата.

С наступлением пубертата овариальные эстрогены индуцируют рост молочных протоков. Протоки не только начинают расти, но и ветвятся, их концы заканчиваются плотными сферическими клеточными образованиями, которые позже станут альвеолами долек. Молочная железа и её сосок начинают увеличиваться в размерах. Последующее за наступлением менархе установление регулярного циклического синтеза эстрогенов и прогестерона вызывает дополнительный рост и ветвление протоков и закладку рудиментарных альвеол. Молочная железа продолжает ещё более увеличиваться за счёт отложения жира и развития соединительной ткани. Надпочечниковые кортикостероиды ещё более усиливают развитие системы протоков. Тем не менее конечная дифференцировка и рост молочной железы происходят только во время беременности.

Соматический рост

Пубертатный скачок роста у девочек обычно начинается на 2 года раньше, чем у мальчиков. Это обстоятельство частично обусловливает различие роста у мужчин и женщин (в среднем на 12 см). Вторая причина меньшего среднего роста у женщин — более медленная скорость роста во время ростового скачка у девочек по сравнению с мальчиками. Механизм, с помощью которого половые стероиды вызывают рост костей у девочек, такой же, как у мальчиков. Прекращение роста у девочек наступает в среднем в возрасте 17 лет.

ГЕРМИНАТИВНАЯ ФУНКЦИЯ

Яичники выполняют две основные функции — герминативную (образование способных к оплодотворению женских половых клеток) и эндокринную (синтез половых стероидных гормонов, ре-

лаксинов и ингибинов). В яичниках женщины репродуктивного возраста половые клетки находятся в составе фолликулов, развитие которых под влиянием гипофизарных гонадотропинов происходит по схеме: примордиальный → первичный → вторичный → третичный (зрелый фолликул, граафов пузырёк). Суть герминативной функции — процесс овогенеза, в результате митотических и мейотических делений которого из незрелых половых клеток (овогонии) через промежуточные стадии овоцитов I и II формируются зрелые яйцевые клетки.

Овогенез

Овогенез состоит из стадий размножения, роста и созревания. Стадия размножения завершается ещё в плодном периоде, после этого новые овогонии не образуются. Каждый яичник новорождённой девочки содержит в составе примордиальных фолликулов около 2 млн овоцитов, находящихся в профазе первого мейотического деления. К началу полового созревания общее количество примордиальных фолликулов в обоих яичниках оценивается в 200–400 тыс. Все остальные стадии овогенеза происходят при развитии фолликулов в ходе овариального цикла, продолжительность которого в среднем составляет 28 сут.

Овариальный цикл

В каждом овариальном цикле ограниченное количество примордиальных фолликулов под влиянием гипофизарных гонадотропинов начинает развитие по схеме: примордиальный → первичный → вторичный → третичный (зрелый фолликул, граафов пузырёк). Первая половина цикла — *фолликулярная* (под влиянием ФСГ происходит развитие части примордиальных фолликулов), вторая половина — *лютеиновая* (под влиянием ЛГ из клеток овулировавшего граафова пузырька формируется эндокринная железа — жёлтое тело). Овуляция приходится примерно на середину цикла.

- **Примордиальный фолликул** покрыт одним слоем фолликулярных клеток (гранулёза, клетки гранулёзы) и окружён базальной мембраной.
  - ✧ **98%** примордиальных фолликулов в течение репродуктивного периода погибает, около 2% достигает стадии первичного и вторичного фолликулов, не более 400 развивается в граафов пузырёк и подвергается овуляции (каждый цикл —

1, намного реже — 2). Все начавшие развитие, но не достигшие стадии овуляции фолликулы подвергаются атрезии (образуются атретические тела).

- ✧ **Риск генных дефектов** плода *увеличивается* с возрастом матери, что не в последнюю очередь объясняется чрезвычайно большой продолжительностью жизни овоцита до его оплодотворения (до 40–50 лет).
- ✧ **Каждый цикл** от 3 до 30 примордиальных фолликулов под влиянием ФСГ вступает в фазу роста и формирует первичный фолликул.

- **Первичный фолликул**. Фолликулярные клетки имеют рецепторы к ФСГ, эстрогенам и тестостерону.
  - ✧ **ФСГ** *индуцирует* синтез ароматазы. Из тестостерона и других стероидов образуются эстрогены.
  - ✧ **Эстрогены** (преимущественно 17β-эстрадиол) *стимулируют* пролиферацию фолликулярных клеток (количество клеток гранулёзы стремительно увеличивается, фолликул растёт) и экспрессию новых рецепторов ФСГ и половых стероидных гормонов.
  - ✧ **Тестостерон** *угнетает* пролиферацию фолликулярных клеток.
  - ✧ **Инсулиноподобный фактор роста С** также стимулирует рост фолликулов.
- **Вторичные фолликулы** характеризуются дальнейшим ростом, появляется так называемый *доминантный* фолликул, в его составе формируется выраженная оболочка (*theca*), а между фолликулярными клетками (гранулёза) появляются полости.
  - ✧ **Доминантный фолликул** — один из фолликулов, который опережает в росте остальные.
  - ✧ **Лютеинизирующий гормон** (ЛГ) *стимулирует* синтез андрогенов (андростендион и тестостерон) в клетках *theca*.
  - ✧ **Андрогены** из *theca* через базальную мембрану (*стекловидная* оболочка на более поздних стадиях развития) диффундируют к клеткам гранулёзы, где конвертируются при помощи ароматазы в эстрогены. На этой стадии в крови значительно *увеличивается* содержание эстрогенов.
  - ✧ **Увеличение содержания эстрадиола** в крови *усиливает* секрецию ЛГ в аденогипофизе и *подавляет* секрецию **ФСГ** (считают, что при небольшом содержании эстрогенов го-

надолиберин стимулирует клетки, синтезирующие ФСГ, а при значительном содержании эстрогенов — клетки, синтезирующие ЛГ).

✧ **Ослабление секреции ФСГ и усиление секреции ЛГ** в конечном счёте *блокирует* рост фолликулов.

- **Третичный фолликул** (преовуляторный, граафов пузырёк) быстро растёт от 200 мкм до 1–2,5 см в диаметре, прежде всего за счёт накопления жидкости в его полости. Непосредственно перед овуляцией на поверхности яичника появляется истончённый участок фолликула, называемый стигмой. На поздних стадиях развития фолликула происходят характерные изменения содержания гормонов в крови (см. рис. 19-11).
  ✧ **ФСГ** *стимулирует* транспорт жидкости в полость фолликула, а также *индуцирует* экспрессию рецепторов ЛГ на клетках гранулёзы.
  ✧ **Лютропин** (ЛГ) *стимулирует* лютеинизацию фолликулярных клеток и синтез прогестерона.
  ✧ **Уровень эстрогенов** быстро *увеличивается*, достигая пика приблизительно за 24–36 ч до овуляции (см. рис. 19-11).
  ✧ **Преовуляторное повышение уровня прогестерона** вызывает выброс ФСГ в середине цикла за счёт усиления гипофизарного ответа на гонадолиберин.
  ✧ **Содержание ЛГ** *увеличивается* постепенно до середины цикла, затем происходит *резкий подъём его уровня*. Это объясняют тем, что при высокой концентрации эстрогенов под влиянием гонадолиберина аденогипофиз усиливает секрецию ЛГ.
- **Овуляция** происходит примерно через 10–12 ч после достижения пика ЛГ и через 24–36 ч после пика эстрадиола; подъём уровня ЛГ, начинающийся за 28–36 ч до овуляции, — наиболее объективный её признак (рис. 19-8).
  ✧ **Сроки овуляции.** Овуляция происходит приблизительно через 2 нед после начала цикла (чаще 11-й, 12-й или 13-й день 28-дневного цикла). При 28-дневном цикле овуляция возможна между 8-м и 20-м днём.
  ✧ **Выброс ЛГ** *стимулирует* также лютеинизацию клеток гранулёзы и синтез прогестерона и простагландинов в клетках фолликула. *Истончение и разрыв стенки фолликула* происходят под влиянием простагландинов и протеолитических ферментов гранулёзы.

- **Жёлтое тело** синтезирует прогестерон и эстрогены. Прогестерон оказывает выраженные эффекты на эндометрий и миометрий (как в рамках завершающегося менструацией цикла, так и в случае имплантации бластоцисты).
  - ✧ **Менструальное жёлтое тело** функционирует до завершения цикла (имплантации нет).
    - ✦ **Уровень прогестерона** достигает пика через 8–9 дней после овуляции, что приблизительно соответствует времени имплантации.
    - ✦ **Термогенный эффект** прогестерона обусловливает повышение базальной температуры тела как минимум на 0,33 °C (эффект длится до завершения лютеиновой фазы).
  - ✧ **Жёлтое тело беременности** активно функционирует в течение первой половины беременности, позднее начинается его инволюция.
    - ✦ Хорионический гонадотропин посредством рецепторов обеспечивает **расцвет** (значительное увеличение размеров) жёлтого тела ЛГ.
    - ✦ **Плацента** — важный источник прогестерона во время беременности.
- **Белое тело** — соединительнотканный рубец на месте завершившего функцию и дегенерировавшего жёлтого тела.

Таким образом, каждые 28 дней гонадотропные гормоны передней доли гипофиза вызывают рост 8–12 первичных фолликулов в каждом яичнике. Один из этих фолликулов становится зрелым и овулирует на 14-й день цикла. Во время роста фолликулов выделяется значительное количество эстрогена. После овуляции секреторные клетки овулировавшего фолликула превращаются в жёлтое тело, которое секретирует прогестерон. 2 нед спустя жёлтое тело дегенерирует, после чего начинается новый овариальный цикл.

Вырабатываемые на протяжении овариального цикла в яичниках эстрогены и прогестерон воздействуют на слизистую оболочку маточных труб, матки и влагалища, а также на ГМК миометрия, вызывая характерные циклические изменения, особенно выраженные в эндометрии (см. рис. 19-8). Эти циклические изменения известны как менструальный цикл.

Менструальный цикл

Изменения гормонального фона (содержание в крови эстрогенов и прогестерона в разные дни овариального цикла, см. рис. 19-11, А, Б и В) прямо влияют на состояние эндометрия, а также слизистой оболочки маточных труб, цервикального канала и влагалища. Слизистая оболочка матки подвергается циклическим изменениям (менструальный цикл, см. рис. 19-8). В каждом цикле эндометрий проходит менструальную, пролиферативную и секреторную фазы. В эндометрии различают функциональный (отпадающий при менструации) и базальный слой (сохраняющийся при менструации).

- **Продолжительность** цикла (от первого дня наступившей до первого дня следующей менструации) 28±7 дней. Если не происходит оплодотворения и имплантации бластоцисты, текущий цикл завершается менструацией и начинается новый цикл. Такой биоритм сохраняется на протяжении всего репродуктивного периода. Укороченный менструальный цикл (менее 21 дня) — *полименорея*, удлинённый менструальный цикл (более 35 дней) — *олигоменорея*. Термины *гипоменоррагия и меноррагия* означают скудные и обильные профузные кровотечения во время регулярного периода. *Метроррагия* — кровотечение из матки между менструальными периодами, *олигоменорея* — уменьшение частоты периодов, *дисменорея* — болезненные менструации.
- **Регулярность цикла.** Как правило, менструальный *цикл нерегулярен* в течение 2 лет *после менархе* (первая менструация) и в течение 3 лет *перед менопаузой*. В таких ситуациях нередки ановуляторные циклы (овуляции не происходит). Беременность *обрывает* (точнее, блокирует) овариально-менструальный цикл.
- **Фазы цикла в эндометрии** (см. рис. 19-8).
  - ✧ **Пролиферативная** (фолликулярная) — первая половина цикла — длится от первого дня менструации до момента овуляции; в это время под влиянием эстрогенов (в основном эстрадиола) происходит пролиферация клеток базального слоя и восстановление функционального слоя эндометрия. Длительность фазы может варьировать. Базальная температура тела нормальна.

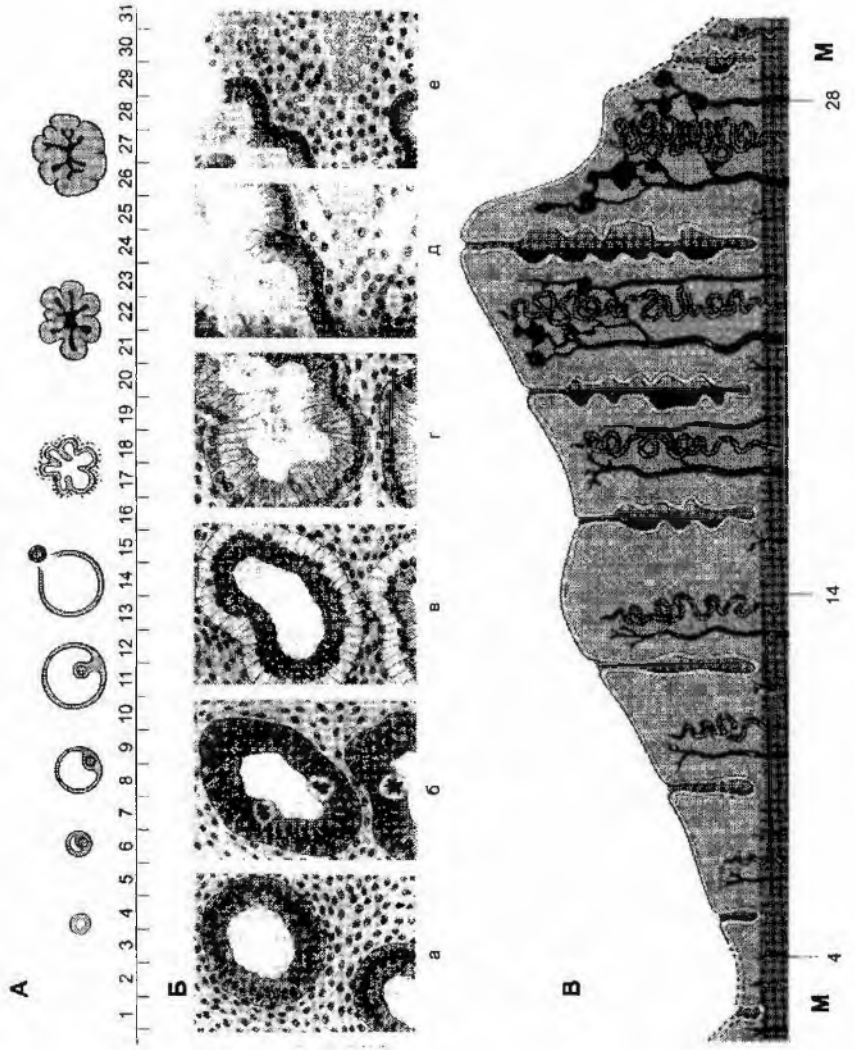


Рис. 19-8. Овариально-менструальный цикл [18]. По абсциссе указаны дни цикла. А — овариальный цикл; Б — эндометрий в различных фазах менструального цикла: а — ранней пролиферативной; б — поздней пролиферативной; в — ранней секреторной; г — средней секреторной; д — поздней секреторной; е — менструальной; В — циклические изменения в эндометрии матки (менструальный цикл).

- ✧ **Секреторная** (лютеиновая) фаза — вторая половина — продолжается от овуляции до начала менструации. Высокий уровень секретируемого жёлтым телом прогестерона создаёт благоприятные условия для имплантации зародыша. Базальная температура тела выше 37 °С. Клетки стромы эндометрия в ходе так называемой предецидуализации приобретают черты децидуальных клеток. Если не произошло имплантации, то вследствие вызванного локальным выделением простагландинов (Пг) спазма сосудов ухудшается кровоток в функциональном слое эндометрия (ишемия), что приводит к отторжению функционального слоя и генитальному кровотечению.
- ✧ **Менструальная фаза** — отторжение функционального слоя эндометрия. При длительности цикла 28 дней менструация продолжается 5±2 дня.

• **Менструальный цикл и фертильность**

- ✧ В менструальном цикле, имея в виду возможность оплодотворения, можно выделить три фазы (абсолютной стерильности, относительной стерильности и фертильности). На протяжении этих фаз наиболее существенны для ориентации состояние слизистого отделяемого шейки матки и влагалища, а также базальная температура тела.
  - ✦ **Относительная стерильность** (фаза 1) длится с последнего дня менструации до овуляции. Продолжительность этой фазы зависит от быстроты ответа фолликула на действие гормонов гипофиза. В этой фазе иногда возникают сложности с контрацепцией, поскольку продолжительность фазы может варьировать от цикла к циклу.
  - ✦ **Фаза фертильности** (фаза 2) начинается с момента овуляции и заканчивается через 48 ч после неё. Эти 48 ч включают время, в течение которого зрелая яйцеклетка способна к оплодотворению (24 ч); ещё 24 ч отводят на возможную неточность клинического определения времени овуляции. Сперматозоиды, попавшие в шеечную слизь, которая обильно секретируется во время этой фазы, сохраняют способность к оплодотворению яйцеклетки в течение максимум 5 дней. **Из практических соображений считают, что фертильная фаза продолжается 6–8 дней.**

- ✦ **Абсолютная стерильность** (фаза 3) начинается через 48 ч после овуляции и продолжается до конца менструации. Длительность этой фазы вполне постоянна и составляет около 10–16 дней.

✧ На протяжении фаз абсолютной стерильности, относительной стерильности и фертильности наиболее существенны для ориентации состояние слизистого отделяемого шейки матки и влагалища, а также базальная температура тела.

- ✦ **Шеечная слизь**. В связи с изменением концентрации эстрогенов и прогестерона изменяется качество шеечной слизи.
  - ■ **Фаза 1**. Сразу после менструации слизь не образуется (или её очень мало). Если слизь всё-таки есть, то она густая, липкая и непрозрачная. При наличии слизи возникает ощущение клейкости во влагалище. В отсутствие слизи ощущается сухость слизистой оболочки вульвы.
  - ■ **Фаза 2**. По мере синтеза растущими фолликулами большего количество эстрогенов количество слизи, отделяемой из половых путей, увеличивается.
    - Слизь становится более обильной, жидкой, тянущейся, прозрачной и водянистой. В этот период выявляют *феномен папоротника* (арборизации): при высыхании слизи на предметном стекле образуется узор, напоминающий по форме лист папоротника.
    - Появляется ощущение влажности слизистой оболочки вульвы.
    - Пик образования шеечной слизи наблюдают при максимальной секреции эстрогенов максимум за 3 дня до овуляции; как правило, пик образования шеечной слизи определяют только задним числом (т.е. после того, как слизь опять изменится и станет густой, липкой и непрозрачной).
    - Если считать, что зрелая яйцеклетка может оплодотвориться в течение 24 ч, то четвёртый день после пика образования шеечной слизи означает конец фертильной фазы.
  - ■ **Фаза 3**. После овуляции с повышением уровня прогестерона быстро изменяется количество и состав слизи.

Количество слизи резко уменьшается, и иногда она исчезает совсем. Если слизь есть, она становится густой, липкой и непрозрачной, сходной со слизью I (стерильной) стадии цикла.

✦ **Базальная температура тела** (рис. 19-9) — температура тела в состоянии полного покоя, сразу после пробуждения и до начала повседневной активности, включая приём пищи. В фолликулярной фазе менструального цикла базальная температура ниже 37 °С, перед овуляцией она снижается на 0,1–0,2 °С, затем происходит резкий подъём на 0,3–1 °С, и в лютеиновой фазе цикла температура бывает выше 37 °С в течение 8–10 дней.

- **Шейка матки.** В фолликулярной фазе секреция шеечной слизи увеличивается в десятки раз, развивается отёк слизистой оболочки. Непосредственно перед овуляцией наблюдают «феномен папоротника». При овуляции наружное отверстие цервикального канала открывается до 3 мм. С наступлением лютеиновой фазы наружное отверстие цервикального канала около 1 мм, количество слизи уменьшается, но она становится гуще, исчезает «феномен папоротника».
- **Влагалище.** В начале фолликулярной фазы влагалищный эпителий тонкий и бледный. Под влиянием эстрогенов происходит пролиферация эпителия, он утолщается, появляются признаки частичного ороговения. В лютеиновой фазе на поверхности эпителия появляются лейкоциты и роговые чешуйки.
- **Молочные железы.** Эстрогены вызывают пролиферацию клеток в протоках молочной железы, прогестерон способствует росту долек и альвеол, что известно как *нагрубание* молочных желёз. Многие женщины отмечают при этом болевые ощущения в дни, предшествующие менструации. Эти явления связаны с растяжением протоков, гиперемией и отёчностью интерстициальной ткани молочной железы.
- **Клинические проблемы** менструального цикла — дисменорея и предменструальный синдром.

✧ **Дисменорея** (болезненные менструации) часто возникает у молодых женщин и обычно начинается с наступлением овуляторных циклов. При ановуляторных циклах дисменорея не развивается. Менструальные боли — следствие сокращений миометрия под влиянием простагландинов (Пг),

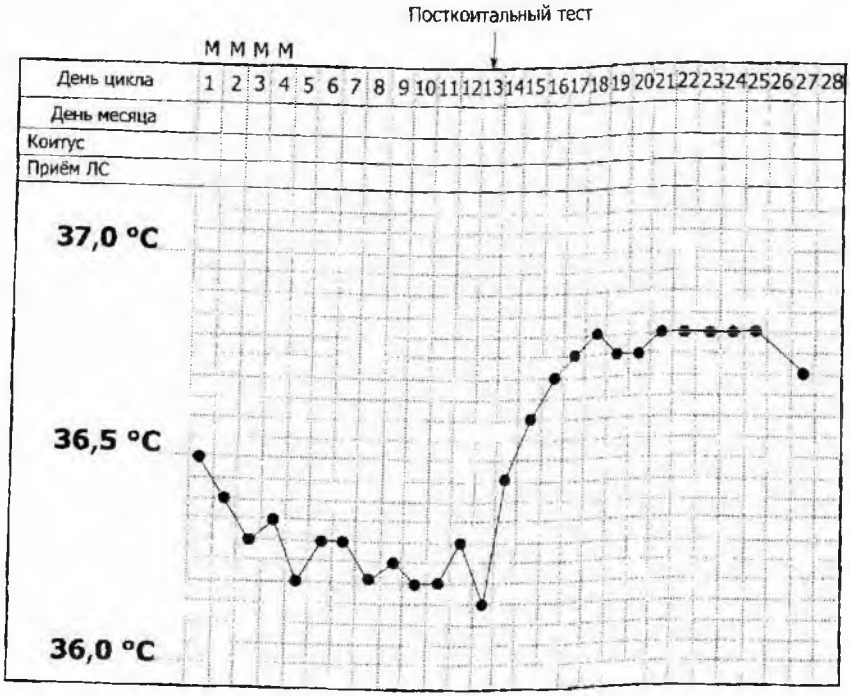


Рис. 19-9. Базальная температура тела в течение менструального цикла [18]. На графике приведена типичная двухфазная кривая с указанием дней менструации (М) и половой близости (↓). Посткоитальная проба — оценка сперматозоидов в шеечной слизи через 2–12 ч после полового сношения и за 1–2 дня до овуляции после трёхдневного полового воздержания. Проведение и оценка: шеечную слизь исследуют под микроскопом, чтобы определить общее количество сперматозоидов, а также степень их подвижности. Пробу считают положительной (удовлетворительной), если в каждом поле зрения при большом увеличении видно более 10 подвижных сперматозоидов. Критерии неудовлетворительного результата: сперматозоидов очень мало или совсем нет (азооспермия); большинство сперматозоидов неподвижно; подвижность сперматозоидов характеризуется в большей степени колебательными, а не поступательными движениями.

синтезируемых в клетках эндометрия. Уровень Пг в первый день менструальной фазы увеличивается в несколько раз по сравнению с лютеиновой фазой.

✧ **Предменструальный синдром** — комплекс симптомов (например, раздражительность, нагрубание молочных желёз, плаксивость, депрессия, утомляемость), возникающий с приближением менструации и исчезающий с началом кровотечения.

Эндокринология женской половой системы

Гормональная регуляция овариально-менструального цикла

Овариально-менструальный цикл контролируют гипофизарные гонадотропины — ФСГ и ЛГ. Эту эндокринную функцию передней доли гипофиза регулирует гипоталамический гонадолиберин — люлиберин. В свою очередь, гормоны яичника (эстрогены, прогестерон, а также ингибины) вовлечены в регуляцию синтеза и секреции гонадотропинов гипофиза и люлиберина гипоталамуса. Таким образом, циклические изменения яичника и эндометрия — иерархическая (гипоталамус → гипофиз → яичники → матка) и саморегулирующаяся (яичники → гипоталамус и гипофиз) система, функционирующая в течение репродуктивного периода (от менархе до наступления климактерических изменений — менопаузы). Иными словами, все гормоны женской половой сферы формируют регуляторный контур, упрощённая схема которого приведена на рис. 19-10.

- **Гонадолиберин**. Секреция гонадолиберина имеет пульсирующий характер: пики усиленной секреции гормона продолжительностью несколько минут сменяются 1—3-часовыми интервалами относительно низкой секреторной активности. Частоту и амплитуду секреции гонадолиберина регулирует уровень эстрогенов и прогестерона.
- **Фолликулярная стадия цикла**. Резкое падение содержания эстрогенов и прогестерона в конце каждого цикла (вследствие инволюции менструального жёлтого тела) побуждает нейросекреторные клетки гипоталамуса выделять гонадолиберин с пиками усиленной секреции гормона продолжительностью несколько минут с интервалом в 1 ч. В первую очередь гормон секретируется из пула, запасённого в нейросекреторных

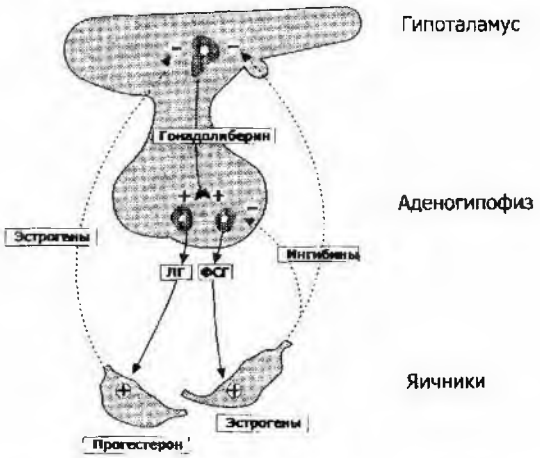


Рис. 19-10. Регуляторные взаимоотношения в системе «гипоталамус—гипофиз—яичники» [7]. Непрерывные стрелки и символ «+» — активирующие влияния; прерывистые стрелки и символ «−» — ингибирующие влияния.

гранулах, а затем — сразу же по окончании их синтеза. Такой режим секреции гонадолиберина активирует гонадотропные клетки аденогипофиза.

- **Лютеиновая стадия цикла.** Жёлтое тело активно продуцирует половые гормоны. На фоне высокого содержания эстрогенов и прогестерона интервал между пиками усиленной секреции гонадолиберина увеличивается до 2—3 ч, что недостаточно для того, чтобы стимулировать секрецию гонадотропных гормонов.
- **Фоллитропин** (фолликулостимулирующий гормон, ФСГ).
  - ✧ **Секреция.** В фолликулярной стадии (в начале цикла) на фоне пониженного содержания в крови эстрогенов и прогестерона гонадолиберин стимулирует секреторную активность клеток, синтезирующих ФСГ. Эстрогены (с пиком за сутки до овуляции) и ингибины подавляют продукцию ФСГ.
  - ✧ **Мишени** фоллитропина — фолликулярные клетки. ФСГ (действуя вместе с эстрадиолом) увеличивает плотность рецепторов фоллитропина в мембране клеток гранулёзы, тем самым усиливая своё действие на мишень.

- ✧ **Функция**. ФСГ стимулирует пролиферацию фолликулярных клеток и рост фолликула. Активирует в его клетках ароматазу и усиливает секрецию эстрогенов. Инициирует встраивание рецепторов ЛГ в мембрану фолликулярных клеток и секрецию ингибинов в конце фолликулярной стадии.

• **Лютропин** (лютеинизирующий гормон, ЛГ)

- ✧ **Секреция**. В конце фолликулярной стадии на фоне высокой концентрации эстрогенов блокируется продукция ФСГ и одновременно стимулируется секреция ЛГ. Пик ЛГ наблюдается за 12 ч до овуляции. Сигналом к снижению уровня ЛГ является начало секреции клетками гранулёзы прогестерона.
- ✧ **Мишени**. Рецепторы ЛГ имеют клетки *theca* фолликулов и клетки гранулёзы. После активации фоллитропином в клетках появляются рецепторы ЛГ.
- ✧ **Функция**. Лютеинизация фолликулярных клеток и клеток внутренней теки. Стимуляция синтеза андрогенов в клетках *theca*. Индукция секреции прогестерона клетками гранулёзы. Активация протеолитических ферментов гранулёзы. На пике ЛГ завершается первое деление мейоза.

• **Эстрогены и прогестерон**

- ✧ **Секреция** эстрогенов клетками гранулёзы постепенно нарастает в фолликулярной стадии и достигает пика за сутки до овуляции. Продукция прогестерона начинается в клетках гранулёзы до овуляции; основной источник прогестерона — жёлтое тело. В лютеиновой стадии овариального цикла синтез эстрогенов и прогестерона значительно усиливается.
- ✧ **Мишени**. К половым гормонам чувствительны нейросекреторные клетки гипоталамуса, гонадотропные клетки, фолликулярные клетки яичника, клетки слизистых оболочек матки, яйцевода, влагалища, клетки молочных желёз.
- ✧ **Функции**. Если одновременно повышается содержание в крови прогестерона и эстрогенов, интервал между фазами усиленной секреции гонадолиберина увеличивается до 2–3 ч, что блокирует продукцию гонадотропных гормонов, а следовательно, рост и созревание очередного фолликула. Если содержание половых гормонов в крови резко снижается, пики секреции гонадолиберина разделены одночасовым интервалом. На этом фоне в аденогипофизе активируется

секреция ФСГ (начинается фолликулярная стадия цикла). Эстрогены контролируют пролиферативную фазу менструального цикла (восстановление функционального слоя эндометрия), а прогестерон — секреторную фазу (подготовка эндометрия к имплантации). Снижение содержания в крови эстрогенов и прогестерона сопровождается отторжением функционального слоя эндометрия и маточным кровотечением (менструальная фаза). Эстрогены и прогестерон в сочетании с пролактином (и хорионическим соматомаммотропином у беременной) стимулируют дифференцировку секреторных клеток молочной железы.

- **Ингибины**. Каждый из физиологически активных ингибинов (α и β) состоит из двух субъединиц (одной общей α-СЕ и двух разных β-СЕ). Оба ингибина блокируют синтез гипоталамического гонадолиберина и гипофизарного ФСГ. В то же время димер из 2 β-СЕ (активин) *in vitro* стимулирует секрецию ФСГ, однако роль активина *in vivo* не выяснена.

В заключение приводим схему (рис. 19-11), которая иллюстрирует основные положения, относящиеся к гормональной регуляции овариально-менструального цикла.

Гормональная контрацепция

Гормоны с целью контрацепции (в том числе и пероральные контрацептивы) предложены на основе понимания схемы гормональной регуляции овариально-менструального цикла. Ключевая позиция — ингибирование секреции гонадолиберина к середине цикла, что предупреждает увеличение содержания гипофизарных гонадотропинов и тем самым предупреждает овуляцию. Другими словами, гормональные контрацептивы приводят к появлению ановуляторных циклов.

Менопауза

Процесс естественного возрастного угасания функций женской половой системы принято подразделять на пременопаузальный период, менопаузу и постменопаузальный период.

- Пременопаузальный период — от 45 лет до наступления менопаузы.
- Менопауза — аменорея — период от первого отсутствия менструации и последующие 12 мес у женщин старше 45 лет; последняя менструация в среднем наступает в возрасте 50,8 года.

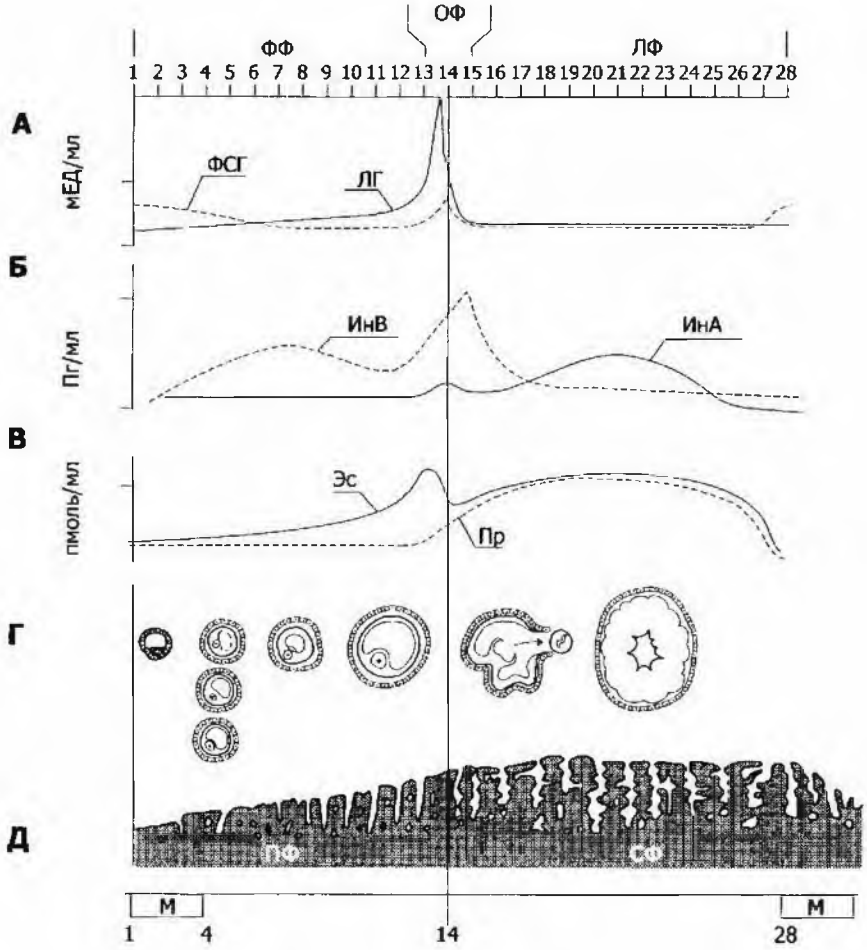


Рис. 19-11. Гормональная регуляция овариально-менструального цикла (по абсциссе указаны дни цикла). А–В — циклические изменения содержания в крови гонадотропных гормонов, ингибинов, эстрогенов и прогестерона; Г — регулируемые гонадотропными гормонами созревание фолликула и овуляция; Д — вызванные эстрогенами и прогестероном изменения эндометрия матки. ФФ — фолликулярная фаза; ОФ — овуляторная фаза; ЛФ — лютеиновая фаза; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ИнВ — ингибин В; ИнА — ингибин А; Эс — эстрадиол; Пр — прогестерон; ПФ — пролиферативная фаза; СФ — секреторная фаза; М — менструация.

- Постменопаузальный период начинается по завершении менопаузы и длится вплоть до смерти женщины.

Физиология менопаузы определяется массовой атрезией примордиальных фолликулов, изменениями гормональной регуляции и разнообразными последствиями последней.

- **Атрезия примордиальных фолликулов.** Из-за малого количества созревающих фолликулов увеличиваются интервалы между циклами. Прекращается овуляторный выброс ФСГ и ЛГ, овуляторные циклы сменяются циклами с недостаточностью жёлтого тела, а затем — ановуляторными циклами.
- **Изменения гормональной регуляции** состоят в том, что синтез эстрогенов значительно уменьшается, если одновременно увеличивается выброс в кровь гипофизарных гонадотропинов и сохраняется прежний уровень синтеза андростендиона и тестостерона.
  - ✧ **Сокращение выработки эстрогенов.** С возрастом постепенно уменьшается абсолютное количество примордиальных фолликулов, к менопаузе они практически исчезают, развитие очередного фолликула замедляется или вовсе не происходит, при этом сокращается или прекращается выработка эстрогенов. Эстрогены в основном поступают из надпочечников, значительно меньшую часть вырабатывает строма яичников. В то же время у полных и тучных женщин в жировой ткани происходит усиленное образование эстрона из андростендиона.
  - ✧ **Усиленная выработка гонадотропинов** происходит по механизму отрицательной обратной связи (ФСГ с 40 лет, ЛГ с 45 лет). После менопаузы содержание ЛГ возрастает в 3 раза, а содержание ФСГ — в 14 раз.
  - ✧ **Андростендион.** Гормональная активность стромы яичника не изменяется: происходит секреция андростендиона (предшественника эстрона) и небольшого количества тестостерона.

Реакция органов-мишеней на сниженное содержание эстрогенов

- Количества эстрогенов недостаточно для пролиферативных изменений эндометрия. При отсутствии жёлтого тела значительно снижается синтез прогестерона, в результате уменьшается секреторная активность маточных желёз. В силу названных причин прекращаются менструации.

- Эндометрий становится рыхлым, атрофичным, со множеством мелких кровоизлияний; количество эндометриальных желёз значительно уменьшается. Миометрий атрофируется, матка уменьшается в размере.
- Влагалище становится менее растяжимым, особенно в верхних отделах, слизистая оболочка — бледной, истончённой и сухой.
- Малые половые губы выглядят бледными и сухими, уменьшается содержание жировой ткани в больших половых губах.
- Молочные железы теряют упругость и форму вследствие отложения жировой ткани и атрофии железистой ткани.
- Костная ткань постепенно теряет кальций, в результате чего возникает остеопороз, часто сопровождающийся болями, возможно искривление позвоночника и переломы костей.
- Тип оволосения изменяется на мужской за счёт относительного преобладания андрогенов.

Климактерические расстройства

Климактерические расстройства по характеру проявлений подразделяются на вазомоторные, эмоционально-психические, атрофические и остеопорозные.

- **Вазомоторные симптомы** у большинства женщин продолжаются 1—2 года, но могут длиться и 5 лет. Наиболее часто встречаются «приливы» в виде неожиданного покраснения кожи лица, шеи и груди, ощущения сильного жара и потоотделения. Продолжительность «приливов» составляет от нескольких секунд до нескольких минут. «Приливы» чаще возникают и более выражены ночью или во время стрессовых ситуаций. Лечение эстрогенами уменьшает частоту и выраженность «приливов». Из других симптомов возможны гипергидроз (увеличенная потливоеть), скачки АД, головные боли, озноб, сердцебиение.
- **Эмоционально-психическая симптоматика** в виде раздражительности, сонливости, слабости, беспокойства, депрессии, забывчивости, невнимательности, снижения либидо.
- **Остеопороз** — дистрофия костной ткани с перестройкой её структуры, характеризующаяся уменьшением числа костных перекладин в единице объёма кости, истончением, искривлением и полным рассасыванием части этих элементов, обусловливающая повышенную склонность к переломам. Усиленная

резорбция кости сохраняется в течение 3–7 лет после менопаузы. Приблизительно у половины женщин старше 60 лет, не получающих заместительной эстрогенной терапии, возникают компрессионные переломы позвоночника, переломы шейки бедра и других костей.

- **Атрофические изменения** в виде сухости кожи, ломкости ногтей, морщин, сухости и выпадения волос. Возможно развитие атрофического вагинита, зуда вульвовагинальной области, диспареунии (болезненный половой акт), расстройств мочеиспускания.
- **Сердечно-сосудистые заболевания**. Риск развития инфаркта миокарда у женщин до менопаузы значительно меньше, чем у мужчин того же возраста. После менопаузы этот риск возрастает. Приём эстрогенов во время менопаузы значительно снижает содержание липопротеинов низкой плотности, холестерола сыворотки и увеличивает концентрацию липопротеинов высокой плотности.
- **Лечение и профилактика**. Лечение климактерических расстройств состоит в применении недостающих эстрогенов и прогестинов (заместительная терапия). Профилактика развития климактерических расстройств — ранняя заместительная гормональная терапия препаратами, содержащими эстрогены и гестагены, а также постоянный приём препаратов кальция и витамина D.

ФИЗИОЛОГИЯ ПОЛОВОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ

У человека оплодотворение происходит внутри женских половых путей, и для возникновения естественного зачатия необходим интимный контакт (половой акт) между мужчиной и женщиной. У большинства животных спаривание сезонно, зависит от содержания половых гормонов и стадии цикла, т.е. направлено именно на осуществление репродуктивной функции. Люди же могут вступать в половую связь и в то время, когда зачатие совершенно невозможно. Другими словами, сексуальность человека преследует не только и даже не столько функцию продолжения рода, сколько составляет своеобразное развлечение и удовольствие, высшим проявлением которой является любовь. Эти нерепродуктивные стороны сексуальности человека весьма важны и для человека, и для

общества, они крайне разнообразны, вариабельны и подвержены сильнейшим индивидуальным и социокультурным влияниям. Например, то, что доставляет удовольствие одному человеку, может не быть таковым для другого, а нормы поведения одного общества могут быть неприемлемы для другого. В то же время необходимо назвать и столь характерную для обществ западного типа существенную тенденцию толерантного отношения к разнообразным формам проявления сексуальности человека. С физиологической же точки зрения почти во всех ситуациях *физиологическая и психологическая удовлетворённость* — главные мотивационные факторы сексуального поведения человека.

Фазы сексуального поведения

На основании тысяч научно документированных наблюдений гетеросексуальных отношений и актов мастурбации процесс полового контакта принято подразделять на фазу полового возбуждения, плато, оргазм и фазу расслабления (рис. 19-12).

Общая характеристика полового поведения

Фаза полового возбуждения наиболее разнообразна. Многие стороны полового влечения, либидо (желания половой близости) и полового возбуждения тесно связаны с особенностями личности и культурными традициями. Например, табу инцеста, т.е. запрет вступать в брак и половую связь близким родственникам, практически универсально в разных культурах, в то время как отношение к женской груди или массе тела значительно варьирует.

- Эротические стимулы могут быть самыми различными, включая фантазии, запахи, звуки и физические проявления (прикосновения, ласки). На основании исследований кровотока в области таза и анкетирования обследуемых было установлено, что половая возбудимость мужчин и женщин практически одинакова, но существенно различается по предпочтениям. Определённые визуальные стимулы (например, изображения нагого тела, новые или непредсказуемые ситуации и позиции) нравятся мужчинам больше, чем женщинам. Женщины в общем предпочитают ситуации с эмоциональным, романтическим или знакомым им контекстом. Физическое состояние и интеллектуальное развитие человека также оказывают

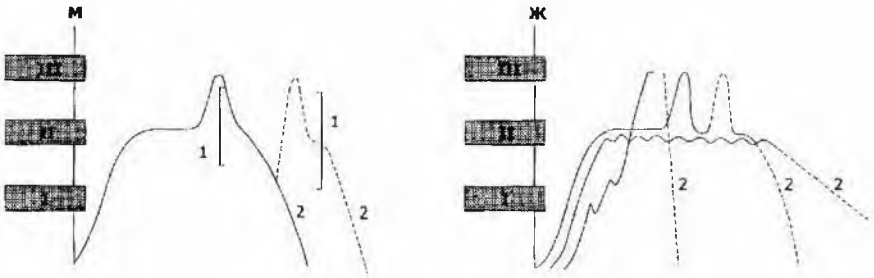


Рис. 19-12. Сексуальная реакция [11]. М — у мужчин; Ж — у женщин. I — возбуждение; II — плато; III — оргазм; 1 — рефрактерный период; 2 — расслабление. Сплошные линии — стандартные реакции, прерывистые линии — варианты.

влияние как на порог возбудимости, так и на те или иные эротические стимулы.

- В течение фазы возбуждения сексуальный интерес стимулируют разнообразные психологические и физиологические факторы. Это возбуждённое состояние затем усиливается в течение фазы плато. Если стимуляция достаточна, наступает оргазм, или кульминация, проявляющаяся обычно как взрывоподобное и приятное освобождение от сексуального напряжения. Наконец, в течение фазы релаксации половое возбуждение рассеивается и физиологические параметры возбуждения возвращаются к исходному уровню. Хотя и мужчины, и женщины проходят через все стадии, существуют и различия в продолжительности и интенсивности любого отдельно взятого сексуального контакта. Наиболее значимое физиологическое различие между мужчинами и женщинами — наличие у мужчин рефрактерного периода, в течение которого половое возбуждение после эякуляции (оргазма) какое-то время не возобновляется и повторный оргазм невозможен. У женщин значительная стимуляция может вызвать оргазм или их серии в фазе релаксации.
- В ЦНС половое поведение (за счёт наличия рецепторов к половым стероидным гормонам) обеспечивают лимбическая система, терминальная полоска и преоптическая часть гипоталамической области. У обоих полов либидо поддерживается андрогенами. У женщин либидо обычно усиливается при ову-

ляции (за счёт эстрадиола) или непосредственно перед менструальным кровотечением.

- Половое поведение, включая его психологические и физиологические компоненты), относится не только к гетеросексуальному половому акту. Существует множество эквивалентов и полового поведения, и гетеросексуального полового акта. Например, ношение одежды противоположного пола (трансвестизм), фетишизм — использование фетиша (предмета или вещи, а также части тела, наделяемых эротическими свойствами) для сексуального удовлетворения, мастурбация, гомосексуальные отношения и др.
- Фундамент физиологического ответа человека на сексуальные стимулы образуют две составляющие: первичная реакция — увеличение кровоснабжения, вторичный ответ — мышечное напряжение. Рефлексы, замыкающиеся на уровне спинного мозга и модулируемые ЦНС, контролируют обе составляющие и обеспечивают эрекцию и эякуляцию у мужчин и оргазм у женщин.

Физиологические сексуальные реакции мужчин

Физиологические реакции мужской половой системы при половом акте складываются из эрекции, эмиссии и эякуляции.

Фаза возбуждения

Стандартный физиологический ответ мужчины на сексуальную стимуляцию — эрекция полового члена. В течение фазы возбуждения происходит расслабление ГМК трабекул кавернозных тел и артериол полового члена, что вызывает увеличение его размеров и отвердевание. Даже минимальная степень сексуального возбуждения может сопровождаться этой реакцией. Продолжительность этой фазы значительно варьирует.

Эректильные стимулы могут быть психогенными или соматогенными. В качестве психогенных могут выступать и фантазии, и явные визуальные стимулы (например, эротические изображения недвусмысленного содержания). Эти сигналы интегрируются в лимбической системе мозга и затем передаются по нисходящим путям в спинной мозг, где переходят на вегетативные парасимпатические эфференты, иннервирующие ГМК полового члена и выделяющие оксид азота. Соматогенные стимулы, например при-

косновения к половому члену или прилежащим к нему областям, будут рефлекторно активировать те же самые эфференты, идущие от спинного мозга. Эрекция, возникающая в фазе возбуждения, достаточно чувствительна к внешним сигналам. Эта фаза может прерваться. Так, внезапный громкий звук и изменения в окружающей обстановке могут нарушить эрекцию и прервать фазу возбуждения. Эрекция может возникать и без реального сексуального возбуждения (например, во время сна, особенно у мальчиков в периоде пубертата).

Эрекция (рис. 19-13) — сложный нейрофизиологический процесс, приводящий к тому, что кровь, быстро притекая в половой член, как бы запирается в его губчатых хранилищах. В возникновении эрекции задействованы (i) кавернозные тела, (ii) вегетативная иннервация, (iii) кровоснабжение полового члена, а также (iv) афферентные и эфферентные нервные пути, спинной мозг и ЦНС.

- **Кавернозные тела**. Хотя половой член содержит три эректильных образования, только два из них — кавернозные тела — непосредственно ответственны за отвердение этого органа при эрекции. Губчатое тело не приобретает достаточной твёрдости, хотя также становится более плотным. Последнее обстоятельство способствует перераспределению внутриуретрального давления. При этом просвет мочеиспускательного канала остаётся открытым, что способствует эффективному продвижению спермы при эякуляции. Основы физиологии эрекции станут более понятны, если рассматривать каждое кавернозное тело, как если бы это была одна полая камера (рис. 19-13, А). Завитковые артерии входят внутрь этой камеры, стенки которой содержат ГМК. Из этой полой камеры выходят мелкие венулы, которые собираются в более крупные, расположенные под белочной оболочкой. Эти подоболочечные венулы проходят через белочную оболочку и формируют выносящие вены.
- **Иннервация ГМК**. Когда половой член находится в спокойном состоянии, ГМК стенок этих полых камер сокращены. Это сокращение поддерживается адренергическими нервными волокнами симпатической нервной системы. При активации парасимпатических нервных волокон, идущих от крестцовой области спинного мозга по тазовыми нервам к половому чле-

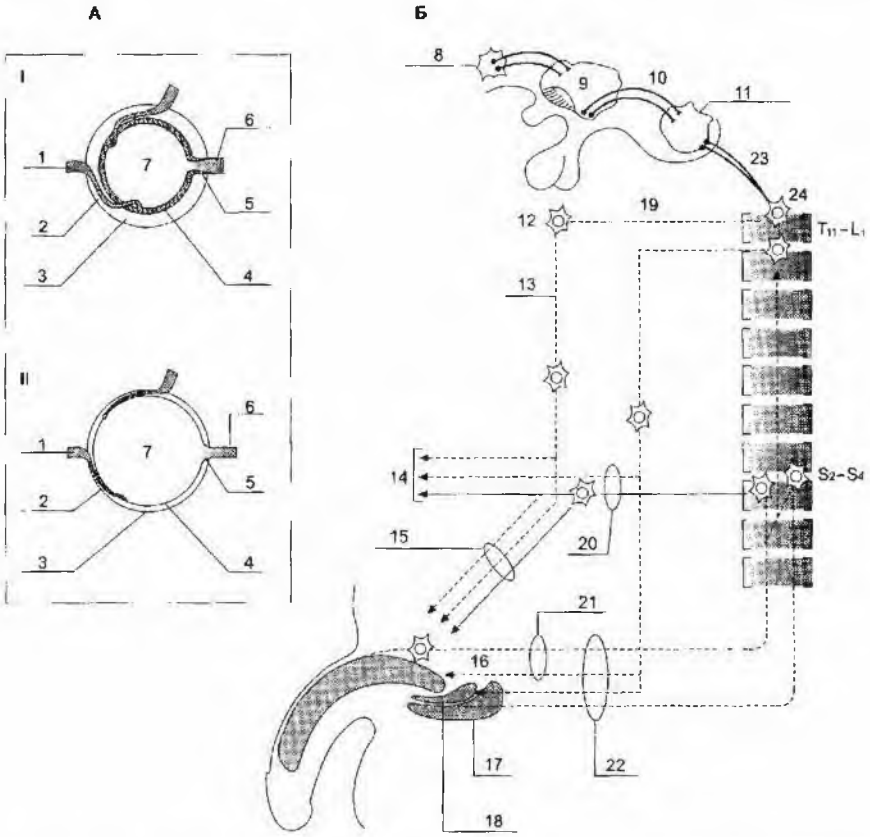


Рис. 19-13. Механизм эрекции [18]. А. Кровоснабжение полового члена и эрекция. I — расслабленное состояние полового члена; II — эрегированное состояние; Б. Нервная регуляция эрекции: 1 — огибающая вена, 2 — подоболочечная венула, 3 — белочная оболочка, 4 — трабекулярная гладкомышечная ткань, 5 — завитковая артерия, 6 — пещеристая артерия, 7 — полости пещеристых тел, 8 — миндалевидное тело, 9 — медиальное предоптическое поле, 10 — секреция дофамина, 11 — ядра шва, 12 — верхнее подчревное сплетение (α-адренергические нейроны), 13 — подчревный нерв, 14 — другие тазовые органы, 15 — пещеристый нерв, 16 — NO (оксид азота), VIP (вазоактивный интестинальный пептид), ацетилхолин, 17 — седалищно-пещеристая мышца, 18 — луковично-губчатая мышца, 19 — узлы симпатического ствола, 20 — тазовый нерв, 21 — дорсальный нерв полового члена, 22 — половой нерв, 23 — секреция серотонина, 24 — спинной мозг.

ну, адренергические влияния блокируются и ГМК стенок камер и артериол расслабляются. В это время по приносящим артериям кровь легко затекает внутрь камеры, что приводит к некоторому растяжению её стенок. В результате подоболочечные венулы и выносящие вены оказываются сдавлены растянутыми стенками камеры. Важно, что дальнейшее поступление крови в камеру приводит к ещё большему растягиванию её стенок и ещё более затрудняет отток крови из неё. Парасимпатические нервные волокна полового члена (в отличие от большинства других парасимпатических волокон), кроме ацетилхолина, выделяют VIP. В составе тазового нерва имеются также неадренергические и нехолинергические волокна, содержащие большое количество NO-синтетазы. Этот фермент катализирует образование мощного сосудорасширяющего вещества — оксида азота (NO). Оксид азота особенно сильно расслабляет артерии полового члена и трабекулярную сеть ГМК в эректильной ткани кавернозных и губчатого тел полового члена.

- **Регуляция сократимости ГМК**, расположенных в перегородках кавернозных тел и кровеносных сосудах полового члена, занимает центральную позицию в контроле эрекции (рис. 19-13, Б). Синусоидные пространства заполняются кровью при расслаблении ГМК за счёт активации парасимпатической нервной системы и одновременного ингибирования симпатических влияний. Парасимпатические влияния достигают полового члена по тазовым нервам, а симпатические — через подчревный нерв (*n. hypogastricus*).
- **Нейромедиаторы**. Несколько нейромедиаторов вовлечено в нервную модуляцию расслабления ГМК кавернозных тел, в то время как их сокращение зависит в основном от α-адренергических эффектов. Оксид азота — главный нейромедиатор, регулирующий эрекцию. Он локализуется вместе с VIP и ацетилхолином в нервных волокнах тазового нерва, заканчивающихся в трабекулах кавернозных тел и завитковых артериях. Норадреналин — главный антиэректильный агент.
- **Силденафил** (торговое название — «Виагра») — специфический ингибитор цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5. Этот препарат применяют при эректильной дисфункции, но для проявления его эффекта необходима сексуальная стимуляция.

Силденафил повышает концентрацию цГМФ, вызывает расслабление ГМК эректильной ткани; усиливает эффект оксида азота, увеличивает кровоток в половом члене и предназначен для перорального приёма за 1–2 ч до полового сношения.

- **Рефлекс эрекции** вызывают афферентные сигналы от чувствительных нервных волокон головки полового члена. Этот рефлекс замыкается на уровне спинного мозга. Афферентную часть рефлекса образует внутренний половой нерв, который может быть активирован тактильной стимуляцией кожи области промежности около мошонки. Эрекция может модулироваться супраспинальными влияниями со стороны ЦНС. Серотонинергические структуры ядра шва среднего мозга могут ингибировать эрекцию. Гипоталамическую медиальную преоптическую область и миндалевидное тело рассматривают как важные высшие центры регуляции эрекции.
- **Тестостерон**. Значение тестостерона в эректильной функции не известно. Ночные эрекции, возникающие в фазе сна с быстрыми движениями глазных яблок, не зависят от тестостерона; в то же время эрекции, появляющиеся в ответ на зрительную стимуляцию, не возникают у мужчин с гипогонадизмом.
- **Слизистый секрет**. Во время половой стимуляции парасимпатические эфференты (дополнительно к вызываемой ими эрекции) побуждают выделение слизистого секрета железами мочеиспускательного канала и бульбоуретральных желёз. Эта слизь смазывает половые пути, облегчая фрикционные движения пениса во время полового акта. Однако основная часть смазочного материала во время коитуса обеспечивается женскими половыми органами. Без достаточной смазки половой акт бывает редко полноценным из-за сильных болевых ощущений, тормозящих возбуждающие сексуальные ощущения.

Плато

Эрекция. В течение фазы плато эрекция несколько усиливается за счёт ещё большего кровенаполнения пещеристых тел полового члена, внутрисосудистое давление в полостях эректильной ткани достигает значений, характерных для системного систолического АД. Мошонка и яички рефлекторно подтягиваются к промежности. Размеры яичек несколько увеличиваются из-за их возросшего кровенаполнения. В этой фазе также наблюдают возрастание ЧСС

и систолического АД. При достижении фазы плато расслабление полового члена без эякуляции и оргазма у здоровых мужчин происходит очень редко.

Эмиссия. В конце фазы плато рефлекторно возбуждаются центры спинного мозга на уровне Th_{12}–L_2. Это возбуждение проводится к половым органам через подчревные и тазовые симпатические нервные сплетения и приводит к эмиссии — процессу активации ГМК семенных пузырьков, семявыносящего протока и предстательной железы, в результате чего содержимое этих органов поступает в простатическую часть уретры. Эмиссия опосредуется адренергическими симпатическими нервными волокнами и α-адренорецепторами.

Мужской оргазм

Наполнение внутренней части уретры спермой порождает сенсорные сигналы, передаваемые через половые нервы в крестцовый отдел спинного мозга и вызывающие ощущение переполнения внутренних половых органов. Эти же сенсорные сигналы возбуждают ритмические сокращения внутренних половых органов и вызывают сокращение луковично-пещеристой и седалищно-пещеристой мышц, сдавливающих в основании полового члена эректильные ткани. Непосредственно перед эякуляцией на коже верхней части живота, груди, шеи и лица может появиться гиперемия. Общий тонус мышц тела становится максимальным. В течение оргазма изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и общий мышечный тонус достигают максимума. Возможны гипервентиляция и звуковые реакции (вокализация). При сокращении ГМК мочеиспускательного канала, поперечнополосатых луковично-пещеристой и седалищно-пещеристой мышц эякулят выбрасывается из уретры во влагалище. Мышцы тазового дна и сфинктер прямой кишки также могут ритмично сокращаться. Ритмические сокращения мышц туловища вонзающими движениями таза и полового члена помогают сперме глубже проникать во влагалище. Этот момент эякуляции обычно и называют мужским оргазмом.

Релаксация

Эякуляция сопровождается снятием сексуального напряжения и выраженным чувством удовольствия. Половое возбуждение мужчины почти полностью угасает в течение 1–2 мин, эрекция прекращается. Фаза релаксации и размягчение полового члена — это

две раздельные стадии. Сначала достаточно быстро уменьшаются размеры полового члена. При этом половой член уменьшается до размера, превышающего его спокойное состояние примерно на 50%. На этой стадии половой член абсолютно нечувствителен к стимуляции. Затем наступает вторая стадия, во время которой половой член возвращается к своим исходным размерам в нестимулированном состоянии. В это время половой член только частично нечувствителен к стимуляции, но постепенно вновь становится чувствительным к новой, более значительной стимуляции. Пролонгирование первой фазы размягчения полового члена наблюдают, если фазы возбуждения или плато сексуального цикла сознательно удлиняют усилием воли. Так поступают некоторые мужчины для того, чтобы задержать наступление эякуляции до тех пор, пока половая партнёрша не будет удовлетворена.

Физиологические сексуальные реакции женщин

Возбуждение

Во время фазы возбуждения соматогенные и психогенные стимулы приводят женщин в состояние возбуждения по тем же нервным путям, что и мужчин (преимущественно парасимпатическим). Ответ эректильной ткани входа во влагалище (в том числе и клитора) на возбуждение выражен слабее, чем у его мужского гомолога — полового члена. Тактильная стимуляция промежности женщины или головки клитора может вызвать кровенаполнение и набухание тела клитора и его эрекцию только у некоторых женщин.

Реакция влагалища на возбуждение наиболее постоянна и хорошо выражена. Она заключается в увлажнении влагалища за счёт активации секреции бартолиновых желёз и транссудации жидкости через слизистую оболочку. Этот процесс начинается через 10–30 с после начала возбуждающих стимулов и продолжает прогрессировать до оргазма. Пролонгирование фазы возбуждения и фазы плато вызывает более сильную влагалищную секрецию. В фазе возбуждения верхние две трети влагалища удлиняются, что способствует некоторому смещению матки вверх. Это смещение способствует поднятию шейки матки выше сводов влагалища и увеличению диаметра влагалища, в основном на уровне шейки. Наконец в ходе фазы возбуждения малые половые губы становят-

ся заметно набухшими в результате переполнения их кровью. Это приводит к тому, что малые половые губы «раздвигают» большие половые губы в стороны от входа во влагалище. Увеличение размеров малых половых губ добавляет как минимум 1 см к функциональной длине влагалища.

Плато

В течение фазы плато наиболее выраженные изменения в гениталиях женщины — гиперемия малых половых губ в результате их кровенаполнения. Этот свекольно-красный цвет — существенный физический маркёр полового возбуждения. Клитор втягивается внутрь «капюшона», формируемого малыми половыми губами. Гипервентиляция, учащённый пульс и повышенное АД также сопутствуют позднему отрезку фазы плато, но у женщин они не так сильно выражены, как у мужчин. В то же время генерализованная миотония может дойти до спастических сокращений поперечно-полосатых мышц предплечий и голеней.

Проникновение полового члена или иного объекта во влагалище во время полового сношения усиливает сексуальное возбуждение женщины путём непрямого стимулирования втягивающегося клитора. Это происходит из-за его подтягивания наполненными кровью малыми половыми губами, спаянный передний сегмент которых образует «капюшон» клитора. Прямой пролонгированный контакт с клитором может вызвать очень сильную стимуляцию, так как головка клитора исключительно чувствительна в стадии возбуждения.

Женский оргазм

Оргазм у женщин, как и у мужчин, включает ритмические сокращения репродуктивных органов с последующим снятием кровенаполнения и мышечного тонуса, возникших в течение фазы возбуждения. В типичных случаях сокращения начинаются с нижней трети влагалища и затем охватывают всё влагалище и матку. Гиперемия кожи и диффузное потоотделение могут распространиться на всё тело. Помимо эякуляции, оргазм у мужчины и женщины имеет два существенных физиологических различия. Во-первых, женщина способна испытать несколько следующих друг за другом оргазмов (если происходит адекватная сексуальная стимуляция в время, пока женщина не вышла из фазы плато полового воз-

буждения). Во-вторых, оргазм у женщины может продолжаться значительно дольше.

Релаксация

Релаксация включает расслабление половых губ (отток крови), размягчение клитора, а затем и расслабление влагалища.

ОПЛОДОТВОРЕНИЕ

Оплодотворение — слияние мужской и женской гамет, приводящее к образованию зиготы. При оплодотворении взаимодействуют мужская и женская гаплоидные гаметы; при этом сливаются их ядра (пронуклеусы), объединяются хромосомы и возникает первая диплоидная клетка нового организма — зигота. Начало оплодотворения — момент слияния мембран сперматозоида и яйцевой клетки, окончание оплодотворения — момент объединения материала мужского и женского пронуклеусов. Всё, что происходит до слияния мембран сперматозоида и яйцевой клетки, именуют процессами, предшествующими оплодотворению.

Сперматозоид

В эякуляте человека содержится примерно 3×10^8 сперматозоидов.

- **Подвижность**. В женских половых путях сперматозоиды активно передвигаются со скоростью 1–4 мм/мин и сохраняют способность к перемещению и оплодотворению максимально до 2 сут. Примерно 200 сперматозоидов достигает воронки маточной трубы, где сперматозоид встречается с яйцеклеткой. Сперматозоиды, не участвующие в оплодотворении, удаляются из женских половых путей или перевариваются фагоцитами. Поскольку в клеточной мембране сперматозоидов существуют рецепторы к агентам хемотаксиса — N-формилпептидам, не исключено, что эти подвижные клетки перемещаются направленно, путём хемотаксиса.
- **Капацитация**. До того как сперматозоид встретится с яйцеклеткой, он в течение нескольких часов продвигается по женским половым путям. При этом на сперматозоид воздействуют факторы женского организма (pH, слизь и др.), не только поддерживающие способность к миграции и оплодотворению,

но и активирующие их. Этот процесс называют капацитацией. В ходе капацитации мембрана сперматозоида становится проницаемой для ионов Ca^{2+}, которые, войдя в сперматозоид, усиливают моторику жгутика, а также вызывают слияние мембраны акросомы и сперматозоида (акросомная реакция, см. ниже).

- **Простагландины**, содержащиеся в эякуляте, вызывают антиперистальтические сокращения ГМК миометрия и маточных труб, облегчая продвижение сперматозоидов в просвете маточных труб.

Яйцеклетка

Большинство яйцеклеток в яичниках находится на стадии поздней диплотены профазы первого деления мейоза. В ходе овуляции при разрыве стенки зрелого фолликула из яичника в брюшную полость выбрасывается овоцит второго порядка. Его окружает прозрачная оболочка (*zona pellucida*) и состоящий из фолликулярных клеток лучистый венец (*corona radiata*).

- **Перемещение яйцеклетки**. Перед овуляцией увеличение тонуса ГМК маточной трубы приближает воронку маточной трубы к поверхности яичника. Биение ресничек эпителиальных клеток, выстилающих фимбрии ампулы маточной трубы, создаёт ток жидкости, способствующий перемещению яйцеклетки из брюшной полости в ампулу.
- **Способность к оплодотворению**. Для успешного оплодотворения яйцеклетка должна встретиться со сперматозоидом в течение 1 сут после овуляции. Из практических соображений время, в течение которого овулировавшая яйцевая клетка может оплодотвориться, оценивают максимально в 5 сут.

Механизмы оплодотворения

Для того чтобы произошло оплодотворение, сперматозоид должен последовательно преодолеть три барьера: лучистый венец (*corona radiata*), состоящий из нескольких слоёв фолликулярных клеток, прозрачную оболочку (*zona pellucida*) и наконец плазматическую мембрану яйцеклетки, при слиянии которой с плазмолеммой сперматозоида и начинается собственно оплодотворение.

Акросомная реакция

Ферменты акросомы предназначены для разрушения прозрачной оболочки и преодоления сперматозоидом этого барьера. При акросомной реакции мембрана акросомы и клеточная мембрана сливаются и формируют мелкие пузырьки, отделяющиеся от головки сперматозоида. При этом из акросомы освобождаются гиалуронидаза, протеазы, гликозидазы, липазы, нейраминидаза и фосфатазы. Эти ферменты расщепляют молекулы прозрачной оболочки, что позволяет сперматозоиду преодолеть этот барьер.

Механизм акросомной реакции. Взаимодействие рецепторов *zona pellucida* с цитолеммой сперматозоида вызывает массированный транспорт внутрь головки сперматозоида Ca^{2+} и Na^{+} в обмен на H^{+}. Увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} активирует Ca^{2+}-зависимую фосфолипазу, в результате изменяется уровень вторых посредников — циклических нуклеотидов. Вслед за этим активируется протонная АТФаза, что приводит к увеличению внутриклеточного pH. Увеличение концентрации Ca^{2+} в цитозоле и повышение pH в головке сперматозоида запускают акросомную реакцию.

Оплодотворение

В результате акросомной реакции в прозрачной оболочке образуется узкий канал, через который проходит сперматозоид; плазматические мембраны сперматозоида и яйцеклетки вступают в соприкосновение и сливаются. Вскоре слившиеся мембраны разрушаются, а головка сперматозоида оказывается погружённой в цитоплазму яйцеклетки. В течение первых 12 ч после проникновения сперматозоида в яйцеклетку происходит перестройка ядер (пронуклеусов) слившихся гамет. Пронуклеусы мигрируют в центр яйцеклетки и сближаются. Их ядерные оболочки исчезают, а материнские и отцовские хромосомы перемешиваются — образуется синкарион. Этот процесс (сингамия) и есть собственно оплодотворение — появляется диплоидная зигота (новый организм, пока одноклеточный). Роль сперматозоида в оплодотворении не исчерпывается только тем, что половина хромосом диплоидной зиготы — отцовские; новый организм получает часть генетической информации (митохондриальный геном) вместе с митохондриями сперматозоида. Сперматозоид приносит также сигнальный белок дробления. В ходе оплодотворения происходит также завершение

мейоза и детерминируется генетический пол нового организма. Сразу после того как сливаются плазматические мембраны гамет и объединяются ядерные геномы, существенно изменяется внутриклеточный ионный состав, вследствие чего уменьшается объём зиготы, деполяризуется её плазмолемма, развивается кортикальная реакция.

- **Уменьшение объёма зиготы**. Прямое следствие этого процесса — образование перивителлинового пространства. Перивителлиновое пространство содержит оба полярных тельца и имеет характерный ионный состав (гомеостатическая среда для предэмбриона), создающий дополнительное препятствие для проникновения к зиготе других сперматозоидов.
- **Деполяризация плазматической мембраны** предупреждает проникновение других сперматозоидов в зиготу.
- **Кортикальная реакция**. По периферии яйцеклетки расположены кортикальные гранулы. Их диаметр 200–600 нм; они содержат ферменты, в том числе различные гидролазы. Сразу после проникновения сперматозоида в яйцеклетку начинается кортикальная реакция — выделение содержимого кортикальных гранул в перивителлиновое пространство. Сигнал для кортикальной реакции — повышение концентрации Ca^{2+} в цитозоле. Под действием ферментов кортикальных гранул происходят протеолиз и модификация рецептора сперматозоида, который теряет способность к запуску акросомной реакции. Тем самым *блокируется полиспермия*. В результате кортикальной реакции прозрачная оболочка подвергается существенным изменениям — происходит её стабилизация (образуется оболочка оплодотворения). В стабилизированном состоянии прозрачная оболочка защищает предэмбрион, проходящий по маточной трубе. Без прозрачной оболочки дробление зиготы невозможно.
- **Обобщение главы**

В яичках лютеинизирующий гормон (ЛГ) контролирует синтез тестостерона в клетках Лейдига, а фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) увеличивает образование андрогенсвязанного белка, ингибина и эстрогена в клетках Сертоли.

Сперматозоиды образуются в извитых семенных канальцах обоих яичек. Сперматозоид развивается из сперматогоний через ряд последовательных стадий, включая сперматоциты и сперматиды.

Сперма созревает и накапливается в придатках яичка. Во время эякуляции за счёт мышечных сокращений придатков и семявыносящих протоков сперма продвигается через семявыносящие протоки в мочеиспускательный канал в области простаты. В конечном счёте сперма выбрасывается из организма через уретру в половой член.

Гипоталамический гонадолиберин контролирует секрецию ЛГ и ФСГ передним отделом гипофиза.

Тестостерон в основном уменьшает секрецию ЛГ, а ингибин — секрецию ФСГ. Тестикулярные гормоны, таким образом, осуществляют отрицательную обратную связь с гипоталамо-гипофизарной системой.

Андрогены оказывают влияние на несколько органов-мишеней: мышечную, костную и другие системы — и регулируют развитие вторичных половых признаков, либидо и сексуального поведения.

Циклическая секреция гипоталамического гонадолиберина регулирует секрецию ЛГ и ФСГ, которые способствуют развитию фолликулов, стероидогенезу, овуляции и образованию жёлтого тела.

ЛГ и ФСГ в координации с яичниками регулируют секрецию фолликулярного эстрадиола.

Овуляция происходит в результате положительной обратной связи фолликулярного эстрадиола с гипоталамо-гипофизарной системой, которая стимулирует выход ЛГ и ФСГ.

Развитие фолликула осуществляется в несколько этапов: примордиальном, первичном, вторичном, третичном и стадии граафова пузырька.

Для образования функционирующего жёлтого тела необходимо выделение ЛГ, адекватное количество ЛГ-рецепторов, достаточное количество гранулёзных клеток и значительная секреция прогестерона.

Эстрадиол и прогестерон регулируют маточный цикл. Эстрадиол индуцирует пролиферацию эндометрия матки, в то время как прогестерон индуцирует дифференцировку эндометрия и секрецию различных продуктов.

Во время полового созревания гипоталамус секретирует повышенное количество гонадолиберина, которое увеличивает секрецию ЛГ и ФСГ, активирует функцию яичников и вызывает первую овуляцию.

Менопауза возникает вследствие истощения яйцеклеток в яичнике и последующего нарушения в развитии фолликулов и падения секреции эстрадиола. Уровень секреции ЛГ и ФСГ возрастает в результате утраты отрицательной обратной связи от эстрадиола.

Глава 20

БЕРЕМЕННОСТЬ И НОВОРОЖДЁННЫЙ

Процессы, происходящие в яйцеклетке до оплодотворения (развитие фолликула, овуляция) и после него (дробление и имплантация), показаны на рис. 20-1.

Периоды развития. В пренатальном (дородовом) развитии выделяют следующие периоды: начальный (1-я неделя развития, развивается *концептус*), зародышевый (2–8-я недели включительно, развивается *эмбрион*) и плодный (от 9-й недели до конца беременности, развивается *плод*). Сроки развития нового организма отсчитывают от момента оплодотворения.

Имплантация

Успешное наступление беременности после оплодотворения зависит от имплантации зародыша в стенку матки. Без этого концептус будет вымыт из полости матки при следующей менструации. Имплантация происходит путём взаимодействия клеток эндометрия (эпителиальные и децидуальные) и клеток трофобласта. В ходе имплантации последовательно развёртываются фазы прилегания (аппозиции), слипания (адгезии) и погружения (инвазии).

Взаимодействия между эндометрием и бластоцистой

- **Питание** развивающегося проэмбриона при нахождении в полости матки и при имплантации осуществляется за счёт секретируемых железами эндометрия (под влиянием прогестерона жёлтого тела) белков, холестерола, β-липопротеинов и гликопротеинов.
- **Клетки эндометрия** вырабатывают необходимые для имплантации компоненты межклеточного вещества, а также (особенно позднее и на протяжении всей беременности) ряд гормонов и цитокинов (факторы роста фибробластов, соматомедин С,

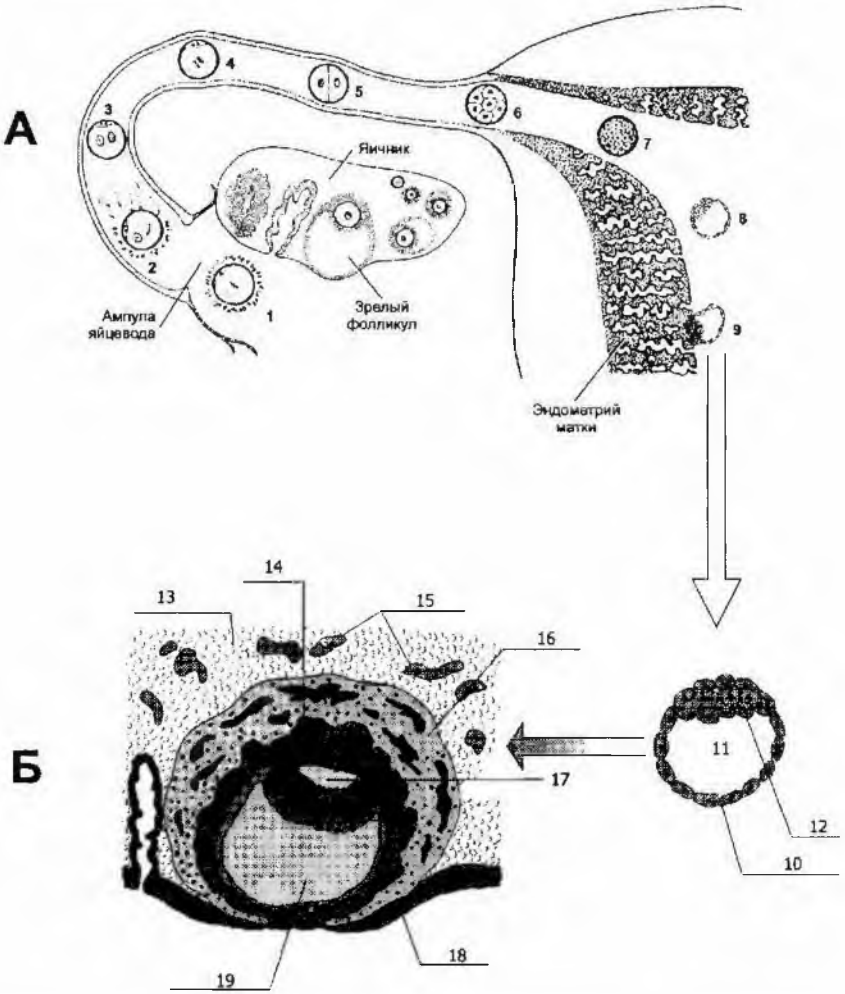


Рис. 20-1. Основные этапы развития фолликула, овуляции, оплодотворения и имплантации [18]. А — развитие концептуса от оплодотворения до имплантации. Овуляция наступает на 14-й день овариально-менструального цикла, в течение 1 сут происходит оплодотворение. В течение 3 сут после оплодотворения концептус продвигается по маточной трубе, на 4-е сутки попадает в полость матки и через 5,5—6 сут имплантируется в эндометрий. В ходе перемещения по маточной трубе происходит дробление, и в полости матки оказывается бластоциста, готовая к имплантации. 1 —

овоцит тотчас после овуляции, 2 — оплодотворение через 12–24 ч после овуляции, 3 — стадия мужского и женского пронуклеуса (время жизни нового организма отсчитывается с этой стадии), 4 — начало дробления, 5 — двухклеточная стадия (30 ч), 6 — морула, состоящая из 12–16 бластомеров (3-и сутки), 7 — продвинутая морула в полости матки (4-е сутки), 8 — ранняя бластоциста (4,5–5-е сутки), 9 — имплантация бластоцисты (5,5–6-е сутки); Б — имплантация. Справа (под стрелкой, направленной сверху вниз) — предимплантационная бластоциста (прозрачной оболочки уже нет): 10 — трофобласт, 11 — бластоцель, 12 — внутренняя клеточная масса. Слева (левее стрелки, направленной справа налево): погружённая в эндометрий бластоциста. Внутренняя часть трофобласта представлена цитотрофобластом (14). В наружной части трофобласта (синцитиотрофобласт — 16) имеется множество лакун; 13 — децидуальная ткань; 14 — цитотрофобласт; 15 — расширенные кровеносные сосуды матки; 16 — формирование синцитиотрофобласта с лакунами; 17 — полость амниона; 18 — эпителий эндометрия; 19 — полость желточного мешка.

β-эндорфин, лейцин-энкефалин, пролактин, релаксины, а также ренин).

- **Клетки трофобласта**, помимо необходимых для имплантации компонентов межклеточного вещества и литических ферментов, секретируют также потенциальные иммуносупрессоры, гормоны и цитокины (см. табл. 20-1).

Эмбрион и плод

Срок гестации. Календарную продолжительность беременности (срок гестации) исчисляют от первого дня последней менструации. Приблизительно через 2 нед после этого дня происходит овуляция и оплодотворение. Поэтому реальная продолжительность беременности меньше календарной на 2 нед.

Периодизация. До 10-й недели гестации (8 нед после оплодотворения) продукт зачатия называют эмбрионом, а после 10-й недели до рождения — плодом.

Система «мать–плод». Развитие эмбриона и плода происходит при тесном метаболическом взаимодействии с организмом матери. Такое взаимодействие осуществляется через кровь. В состав системы «мать–плод» входят: 1) собственно развивающийся организм; 2) находящиеся в составе пупочного канатика (пуповины) кровеносные сосуды, разветвляющиеся в ворсинчатом хорионе (часть плаценты); 3) плацента (как плодная её часть — ворсинчатый хорион, так и материнская часть — примыкающая к ворсинчатому

хориону децидуальная оболочка); 4) кровеносные сосуды матки. С функциональной точки зрения выделяют **плацентарный барьер** на пути «материнская кровь → кровь плода».

Провизорные органы. В эмбриональном периоде развиваются амнион, желточный мешок, аллантоис и хорион. Они образуют оболочки зародыша, связывают его с организмом матери и выполняют некоторые специальные функции.

- **Амнион** (рис. 20-2) — образующий складки объёмистый мешок, заполненный амниотической жидкостью и на брюшной стороне прикреплённый к телу зародыша. Сформированный амниотический мешок содержит жидкость, защищающую зародыш при сотрясении, позволяющую плоду совершать движения и предотвращающую слипание плода с окружающими тканями. Амниотическая жидкость полностью замещается в течение 24 ч. 75% её объёма пополняется за счёт выделяемой почками плода мочи, 25% составляет секреция жидкости из дыхательной системы плода. Более половины амниотической жидкости удаляется при её заглатывании через ЖКТ плода, 15% — через лёгкие, около трети — через стенку амниотического мешка.
- **Желточный мешок** (см. рис. 20-2) — вынесенная за пределы зародыша часть первичной кишки. Стенка желточного мешка состоит из двух слоёв: внутренний слой образован внезародышевой энтодермой, а наружный — внезародышевой мезодермой. В период наибольшего развития желточного мешка его кровеносные сосуды отделены от стенки матки тонким слоем ткани, что делает возможным поглощение из матки питательных веществ и кислорода. Внезародышевая мезодерма служит местом эмбрионального гемопоэза. Здесь формируются кровяные островки, в которых из стволовых кроветворных клеток дифференцируются клетки крови. Внезародышевая энтодерма желточного мешка служит источником первичных половых клеток; они мигрируют в зачатки гонад, где дифференцируются в гаметы. Позднее складки амниона сдавливают желточный мешок; образуется узкая перемычка, соединяющая его с полостью первичной кишки, — желточный стебелёк. Эта структура удлиняется и вступает в контакт с ножкой тела, содержащей аллантоис. Желточный стебелёк и ножка аллантоиса вместе со своими сосудами образуют пупочный

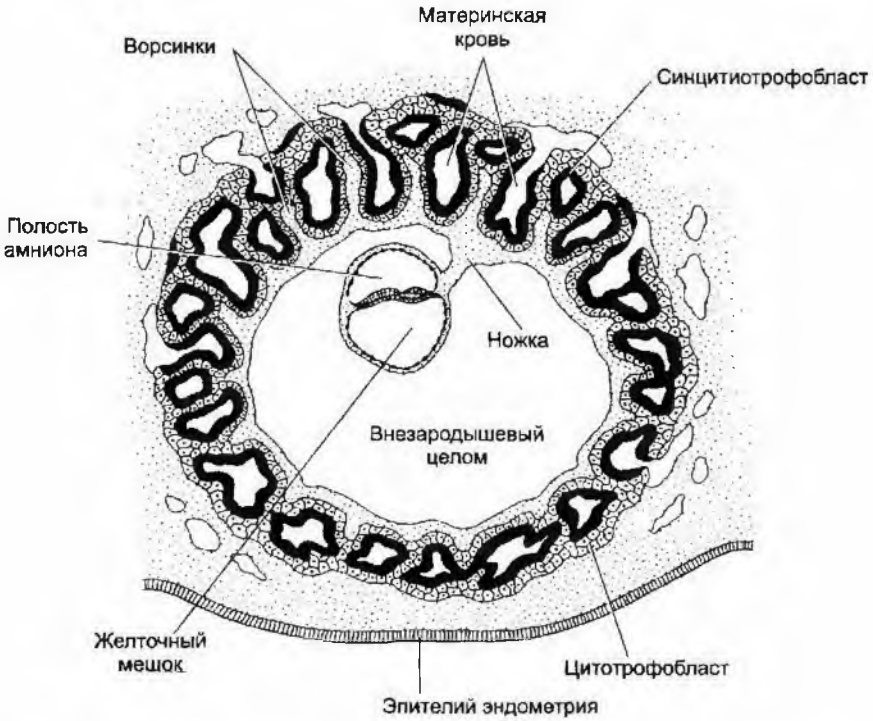


Рис. 20-2. Трёхнедельный эмбрион на стадии гаструлы [11]. Сформированы полость амниона и желточный мешок. Клетки трофобласта, образующие плаценту, вступают в контакт с кровеносными сосудами матки. Зародыш связан с трофобластом происходящей из внезародышевой мезодермы ножкой тела. В ножку тела прорастает аллантоис, здесь протекает ангиогенез, и в дальнейшем формируется пупочный канатик с проходящими в его составе пупочными (аллантоисными) сосудами: двумя пупочными артериями и одной пупочной веной.

канатик, отходящий от зародыша в области пупочного кольца. Желточный стебелёк обычно полностью зарастает к концу 3-го месяца развития плода. Приблизительно в 2% случаев (чаще у мужчин) часть желточного стебелька, прилегающая к кишке, образует дивертикул Меккеля — слепой отросток подвздошной кишки.

- **Аллантоис**. Задняя стенка желточного мешка к 16-му дню развития формирует небольшой вырост — аллантоис, образован-

ный внезародышевыми энтодермой и мезодермой. Дистальная часть аллантоиса по мере роста быстро расширяется и превращается в мешок, соединённый с кишкой при помощи ножки. У человека аллантоис рудиментарен, но участвует в формировании сосудистой сети плаценты.

- **Хорион**. В результате соединения трофобласта и внезародышевой мезодермы образуется хорион (см. рис. 20-2), который является плодной частью плаценты. При формировании хориона различают предворсинчатый (7–8-й день развития) период и период образования ворсинок (по 90-й день).
  - ✧ **Предворсинчатый период** соответствует фазе инвазии бластоцисты в эндометрий (см. рис. 20-1, Б), когда в ткани эндометрия появляются полости (лакуны), заполненные кровью матери. Эти лакуны разделены перегородками из клеток трофобласта.
  - ✧ **Период образования ворсинок** (ворсинчатый хорион). Перегородки из клеток трофобласта последовательно образуют первичные, вторичные, третичные и комплексные ворсинки. С 3-й недели развития появляются третичные ворсинки с кровеносными сосудами, содержащими кровь плода. Ворсинки, обращённые к децидуальной оболочке, кровоснабжаются не только из сосудов, происходящих из хориальной мезодермы, но и из сосудов аллантоиса. Период соединения ветвей пупочных сосудов с местной сетью кровообращения совпадает с началом сердечных сокращений (21-й день развития), и в третичных ворсинках начинается циркуляция эмбриональной крови. Васкуляризация ворсинок хориона заканчивается, как правило, на 10-й неделе беременности. К этому же сроку формируется плацентарный барьер, находящийся между кровеносными капиллярами ворсинок и лакунами, заполненными материнской кровью. Общая поверхность ворсинок достигает 14 м^2, что обеспечивает высокий уровень обмена между беременной и плодом.

Плацента

Плацента связывает плод с организмом матери и состоит из плодной (ворсинчатый хорион) и материнской (децидуальная оболочка) частей (рис. 20-3). В плаценте ворсины хориона, солер-

жащие кровеносные капилляры плода, омываются кровью беременной, циркулирующей в межворсинчатом пространстве. Кровь плода и кровь беременной разделены плацентарным барьером — трофобластом, стромой ворсин и эндотелием капилляров плода. Перенос веществ через плацентарный барьер осуществляется за счёт пассивной диффузии (кислород, углекислый газ, электролиты, моносахариды), активного транспорта (железо, витамин С) или опосредованной переносчиками облегчённой диффузии (глюкоза, Ig).

Кровоток в плаценте

Пуповина, или пупочный канатик (см. рис. 20-2, 20-3), — шнуровидное образование, которое содержит две пуповинные артерии и одну пуповинную вену, несущие кровь от плода к плаценте и обратно. По пуповинным артериям течёт венозная кровь от плода к ворсинкам хориона в составе плаценты. По вене к плоду притекает артериальная кровь, обогащённая кислородом в кровеносных капиллярах ворсинок. Общий объёмный кровоток через пуповину составляет 125 мл/кг/мин (500 мл/мин).



Рис. 20-3. Плацента [11]. С увеличением срока беременности ворсинки становятся разветвлённее. В сформированной плаценте находятся скопления разветвлённых ворсинок.

Артериальная кровь беременной впрыскивается непосредственно в межворсинчатое пространство (лакуны, см. рис. 20-2 и 20-3) под давлением и толчками из примерно сотни расположенных перпендикулярно по отношению к плаценте спиральных артерий. Лакуны полностью сформированной плаценты содержат около 150 мл омывающей ворсинки материнской крови, полностью замещаемой 3–4 раза в минуту. Из межворсинчатого пространства венозная кровь оттекает через расположенные параллельно плаценте венозные сосуды.

Плацентарный барьер. В состав плацентарного барьера (материнская кровь ↔ кровь плода) входят синцитиотрофобласт ↔ цитотрофобласт ↔ базальная мембрана трофобласта ↔ соединительная ткань ворсинки ↔ базальная мембрана в стенке капилляров ворсинки ↔ эндотелий капилляров ворсинки. Именно через эти структуры происходит обмен между кровью беременной и кровью плода. Именно эти структуры осуществляют защитную (в том числе иммунную) функцию плода.

Функции плаценты

Плацента выполняет множество функций, включая транспорт питательных веществ и кислорода от беременной к плоду, удаление продуктов жизнедеятельности плода, синтез белков и гормонов, иммунологическую защиту плода.

Транспортная функция

- **Перенос кислорода и диоксида углерода** происходит путём пассивной диффузии.
  - ✧ **O_2**. Парциальное давление кислорода (Po_2) артериальной крови спиральных артериол при pH 7,4 равно 100 мм рт.ст. при 97,5% насыщении Hb кислородом. В то же время Po_2 крови в венозной части капилляров плода составляет 23 мм рт.ст. при 60% насыщении Hb кислородом. Хотя Po_2 материнской крови в результате диффузии кислорода быстро уменьшается до 30–35 мм рт.ст., даже этой разницы в 10 мм рт.ст. достаточно для адекватного снабжения кислородом организма плода. Эффективной диффузии кислорода от матери к плоду способствуют дополнительные факторы.
    - ✦ Hb плода имеет большее сродство к кислороду, чем дефинитивный Hb беременной (кривая диссоциации HbF

сдвинута влево). При одинаковых Po_2 Hb плода связывает на 20–50% больше кислорода, чем Hb матери.

- ✦ Концентрация Hb в крови плода выше (это увеличивает кислородную ёмкость), чем в крови матери. Таким образом, хотя кислород крови плода редко превышает 80%, гипоксии тканей плода не возникает.
- ✦ pH крови плода ниже pH цельной крови взрослого человека. Когда концентрация ионов водорода увеличивается, сродство кислорода к Hb уменьшается (эффект *Бора*), поэтому кислород легче переходит из крови матери в ткани плода.

✧ **CO_2** диффундирует через структуры плацентарного барьера по направлению концентрационного градиента (примерно 5 мм рт.ст.) между кровью пуповинных артерий (48 мм рт.ст.) и кровью лакун (43 мм рт.ст.). Кроме того, Hb плода имеет меньшее сродство к CO_2, чем дефинитивный Hb матери.

- **Мочевина, креатинин, стероидные гормоны, жирные кислоты, билирубин**. Перенос этих веществ происходит путём простой диффузии. Однако плацента слабопроницаема для образующихся в печени глюкуронидов билирубина.
- **Глюкоза** — облегчённая диффузия.
- **Аминокислоты и витамины** — активный транспорт.
- **Белки** (например, трансферрин, гормоны, некоторые классы Ig), **пептиды**, **липопротеины** — опосредованный рецепторами эндоцитоз.
- **Электролиты**: Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+}, фосфат — пересекают барьер путём диффузии и с помощью активного транспорта.

Иммунологическая защита

- Транспортируемые через плацентарный барьер материнские АТ класса IgG обеспечивают пассивный иммунитет плода.
- Организм беременной не отторгает иммунологически чужеродный плод, потому что происходит локальное угнетение реакций клеточного иммунитета женщины и отсутствуют гликопротеины главного комплекса гистосовместимости (HLA) в клетках хориона.

Детоксикация некоторых ЛС.

Эндокринная функция. Плацента — эндокринный орган. Плацента синтезирует множество гормонов и других биологически активных веществ, имеющих важное значение для нормального

течения беременности и развития плода (ХГТ, прогестерон, хорионический соматомаммотропин, фактор роста фибробластов, трансферрин, пролактин, релаксины, кортиколиберин, эстрогены и др.; рис. 20-4, см. рис. 20-10).

- **Хорионический гонадотропин** (ХГТ) поддерживает непрерывную секрецию прогестерона в жёлтом теле до тех пор, пока плацента не начнёт синтезировать прогестерон в количестве, достаточном для нормального течения беременности. Активность ХГТ быстро возрастает, удваиваясь каждые 2–3 дня и достигая пика на 80-й день (80 000–100 000 МЕ/л), затем снижается до 10 000–20 000 МЕ/л и остаётся на этом уровне до конца беременности. ХГТ продуцируется только клетками синцитиотрофобласта. ХГТ можно обнаружить в сыворотке крови беременной через 8–9 дней после оплодотворения. Количество секретируемого ХГТ напрямую связано с массой цитотрофобласта. На ранних сроках беременности это обстоятельство используют, диагностируя нормальную и патологическую беременность. Содержание ХГТ в крови и моче беременной можно определить биологическим, иммунологическим и радиологическим методами. Иммунологические (в том числе радиоиммунологические) тесты специфичнее и чувствительнее биологических методов. При снижении концентрации ХГТ вдвое по сравнению с нормальными значениями можно ожидать нарушения имплантации (например, эктопическую беременность или неразвивающуюся маточную беременность). Увеличение концентрации ХГТ выше нормальных значений часто связано с многоплодной беременностью или пузырным заносом.

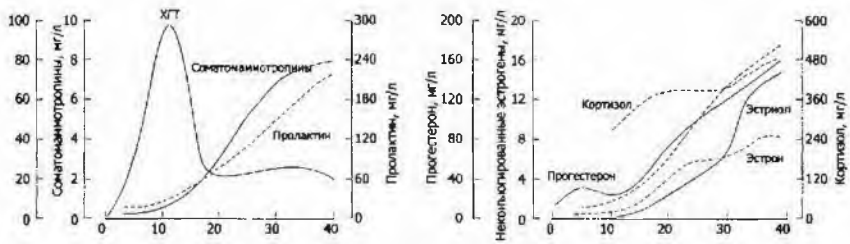


Рис. 20-4. Содержание гормонов в плазме крови при беременности [13].

- **Прогестерон**. В первые 6–8 нед беременности главный источник прогестерона — жёлтое тело (содержание в крови беременной ≈60 нмоль/л). Начиная со II триместра беременности, основным источником прогестерона становится плацента (содержание в крови ≥150 нмоль/л). Жёлтое тело продолжает синтезировать прогестерон, но в последнем триместре беременности плацента вырабатывает его в 30–40 раз больше. Концентрация прогестерона в крови продолжает увеличиваться вплоть до конца беременности (содержание в крови ≥500 нмоль/л, примерно в 10 раз больше, чем вне беременности), когда плацента синтезирует 250 мг прогестерона в сутки. Чтобы определить содержание прогестерона, используют радиоиммунный метод, а также уровень прегнандиола — метаболита прогестерона — хроматографически.
- **Эстрогены**. При беременности содержание эстрогенов в крови беременной (эстрон, эстрадиол, эстриол) повышено (см. рис. 20-4) и превышает значения вне беременности примерно в 30 раз. При этом **эстриол** составляет 90% всех эстрогенов (≈1,3 нмоль/л на 7-й неделе беременности, ≥70 нмоль/л к концу беременности). К концу беременности экскреция эстриола с мочой достигает 25–30 мг/сут. Синтез эстриола происходит при интеграции метаболических процессов беременной, плаценты и плода. Большую часть эстрогенов секретирует плацента, но в ней происходит не синтез этих гормонов *de novo*, а лишь ароматизация стероидных гормонов, синтезированных надпочечниками плода. Эстриол — показатель нормальной жизнедеятельности плода и нормального функционирования плаценты. С диагностическими целями содержание эстриола определяют в периферической крови и суточной моче. Высокие концентрации эстрогена вызывают увеличение мышечной массы матки, размеров молочной железы, наружных половых органов.
- **Релаксины** — гормоны из семейства инсулинов, которые в течение беременности оказывают расслабляющее действие на миометрий, а перед родами вызывают расширение маточного зева и повышают эластичность тканей лонного сочленения.
- **Соматомаммотропины-1** и **-2** (плацентарные лактогены) образуются в плаценте спустя 3 нед после оплодотворения и могут определяться в сыворотке крови женщины радиоиммунным

методом с 6-й недели беременности (≈35 нг/мл, ≈10 000 нг/мл в конце беременности). Эффекты соматомаммотропинов, как и эффекты гормона роста, опосредуются соматомединами.

- **Пролактин**. Во время беременности существуют три потенциальных источника пролактина: передняя доля гипофиза матери и плода, децидуальная ткань матки. У небеременной женщины содержание пролактина в крови находится в диапазоне 8–25 нг/мл, при беременности постепенно возрастает и достигает 100 нг/мл к концу беременности. Основная функция пролактина — подготовка молочных желёз к лактации.
- **Рилизинг-гормоны**. В плаценте происходит синтез всех известных гипоталамических рилизинг-гормонов и соматостатина.

Развитие плода

Эмбриональный период заканчивается после 10-й недели гестации (8-я неделя после оплодотворения). Плодный период характеризуется ростом и развитием структур, сформировавшихся в эмбриональном периоде.

Гемодинамика плода

Оксигенированная и обогащённая питательными веществами кровь поступает от плаценты к плоду по пуповинным венам. Кровеносная система плода изображена на рис. 20-5, а также на рис. 20-15. Наличие шунтов, направляющих оксигенированную кровь в артериальный кровоток, особенно к головному мозгу, — характерная особенность кровообращения плода.

- **Венозный проток** (*ductus venosus*) соединяет портальный синус и нижнюю полую вену, что позволяет части пуповинной и портальной крови (с помощью сфинктера) обходить печень (60%). Эта кровь, идущая в правый желудочек, оксигенирована не так хорошо, как кровь, поступающая непосредственно от плаценты.
- **Овальное окно** (*foramen ovale*) — внутрисердечный (артериальный) шунт, сбрасывающий кровь справа налево. Нижняя полая вена сообщается с обоими предсердиями через овальное окно.
- **Артериальный** (боталлов) **проток** — *ductus arteriosus* — анастомоз между левой лёгочной артерией и дугой аорты. Высокое сосудистое сопротивление в лёгочном дереве, обусловленное

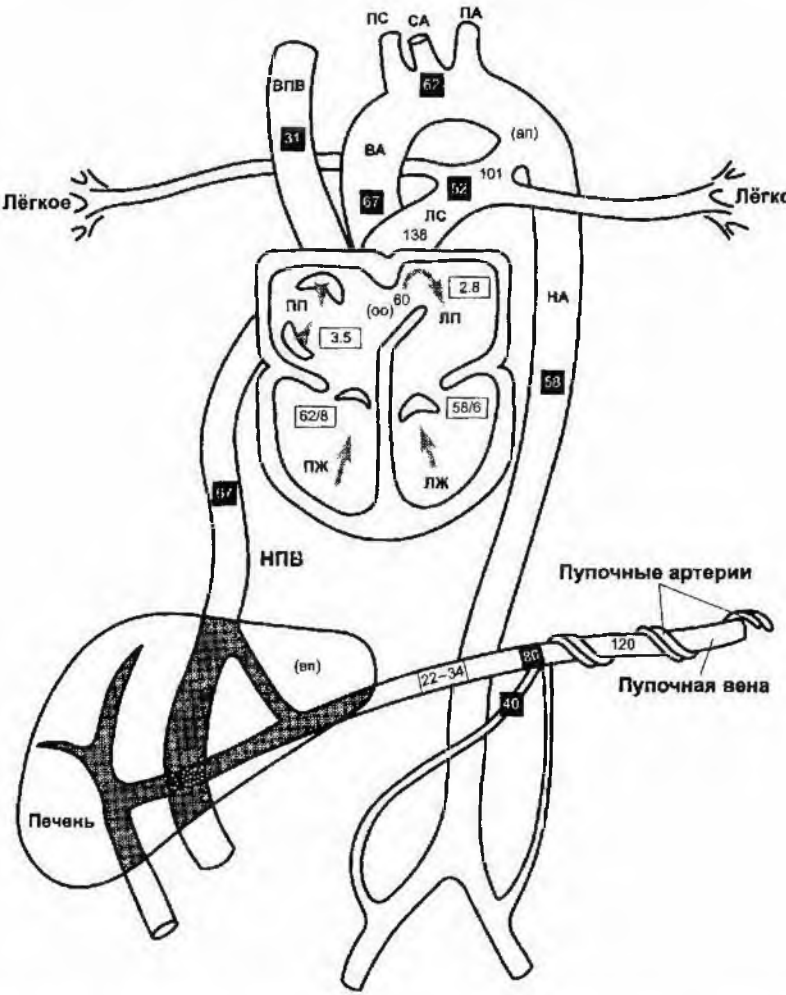


Рис. 20-5. Гемодинамика плода. Цифры в чёрных квадратах — насыщение O_2 (%); цифры в белых квадратах — давление (мм рт.ст.); цифры без квадратов — удельный объёмный кровоток (мл/кг/мин); ВА — восходящая аорта; НА — нисходящая аорта; (ап) — артериальный проток; (вп) — венозный проток; (оо) — овальное окно; НПВ — нижняя полая вена; ЛП — левое предсердие; ЛЖ — левый желудочек; ЛС — лёгочный ствол; ПП — правое предсердие; ПЖ — правый желудочек; ВПВ — верхняя полая вена; ПС — плечеголовной ствол; СА — левая общая сонная артерия; ПА — левая подключичная артерия.

усиленным вазомоторным тонусом и коллапсом лёгких, в пять раз выше общего системного сопротивления. Давление в лёгочной артерии выше, чем в аорте, и кровь направляется в проток и аорту.

- ✧ **Простагландины**, особенно простагландин Е, внутриутробная и неонатальная асфиксия поддерживают нормальное функционирование артериального протока. Инфузии простагландинов E_1 и E_2 способствуют расширению артериального протока.
- ✧ **Ингибиторы синтеза простагландинов**, **ацетилхолин**, **гистамин и катехоламины** способствуют закрытию артериального протока. Индометацин — сильный ингибитор циклооксигеназы. У недоношенных детей установлена эффективность консервативного лечения открытого артериального протока индометацином.

- Кровь поступает в правое предсердие из венечного синуса (5%), верхней полой вены (20%) и нижней полой вены (75%). Часть (45%) шунтируется в левое предсердие, а оставшаяся часть (55%) поступает в правый желудочек. Из правого желудочка кровь направляется в лёгкие (10%) и артериальный проток (90%). Кровь из артериального протока поступает в нисходящую аорту, подчревные и пупочные артерии.
- Кровь из левого предсердия поступает в левый желудочек, восходящую аорту и сонные артерии.

Сердечный выброс у плода составляет 200 мл/кг/мин, что выше сердечного выброса взрослого. Выброс правого желудочка выше, чем левого; это отражается на ЭКГ плода. Распределение крови следующее: плацента — 40%, туловище — 37%, лёгкие — 5%, надпочечники — 2%, головной мозг — 3%, сердце — 4%, остальные органы — 9%.

Артериальное давление (АД) постепенно увеличивается на протяжении внутриутробного развития до 75/55 мм рт.ст. к концу гестации. Венозное давление в пупочной вене — 22–34 мм рт.ст.; его значительное снижение приводит к гибели плода. ЧСС плода — 120–160 в минуту.

Основные факторы регуляции внутрисосудистого давления у плода: тонус ГМК стенки сосудов, стимуляция вегетативной нервной системой, биогенные амины и метаболиты-вазодилататоры.

Сокращения скелетных мышц, сила тяжести и дыхательные движения практически не влияют на параметры кровотока плода.

Транспорт кислорода к тканям плода

Аэробный метаболизм у плода преобладает над гликолизом. Сердце плода может выдерживать кислородную недостаточность дольше, чем сердце взрослого, так как в миокарде плода больше запасов гликогена.

- **Увеличение кислородной ёмкости** крови плода достигается многими путями.
  - ✧ **pH крови** плода ниже pH цельной крови взрослого. При увеличении концентрации ионов водорода сродство кислорода к Hb уменьшается (эффект Бора), поэтому кислород легче переходит из крови в ткани плода.
  - ✧ **2,3-бифосфоглицерат** крови — в отличие от дефинитивных Hb — плохо связывается с ε-цепями HbF; в результате не нарушается ни связывание, ни высвобождение кислорода.
  - ✧ **Содержание Hb** в крови плода высокое, что увеличивает кислородную ёмкость. Таким образом, хотя насыщение кислородом крови плода (см. рис. 20-5) редко превышает 70%, гипоксии тканей при этих значениях не возникает.
  - ✧ **Парциальное давление кислорода** (Po_2) в крови межворсинчатого пространства ниже, чем в крови беременной, что облегчает транспорт кислорода из крови женщины в кровь плода.
  - ✧ **Тканевое Po_2** низкое (менее 15 мм рт.ст.), что способствует транспорту кислорода по градиенту концентрации.
- **Гемоглобин плода.** Кроветворение начинается в желточном мешке на 1-й неделе беременности, на 5-й неделе — в печени и селезёнке и на 11-й неделе — в костном мозге. Сначала образуются эмбриональные Hb [типы Портленд, Gower (Гоуэр) I и Gower II]. Эти Hb — комбинация α, β, γ, δ, θ_1, ε или ζ. HbF ($\alpha_2\gamma_2$) появляется на 3-м месяце и отличается от дефинитивного Hb взрослого [HbA_1 ($\alpha_2\beta_2$) и HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$)] наличием двух γ-цепей вместо двух β-цепей. Дефинитивный Hb появляется во II триместре беременности, но к концу беременности 70% Hb составляет HbF. Переключение с фетального на дефинитивный Hb начинается в III триместре беременности и заканчивается на 6-м месяце постнатальной жизни. Однако следы

HbF содержатся и в эритроцитах взрослых. Содержание Hb у плода высокое — 160—180 г/л. Кривая диссоциации HbF сдвинута влево относительно кривой диссоциации взрослого. При заданных pH и температуре Po_2 крови плода ниже, чем крови беременной, что облегчает транспорт кислорода через плаценту.

Метаболизм плода

- **Масса плода** к концу беременности увеличивается на 30 г/сут и достигает в среднем 3400 г (см. табл. 20-1). На массу тела при рождении влияют расовая принадлежность, социально-экономический статус, порядковый номер беременности, генетические факторы, курение беременной или наличие у неё сахарного диабета, пол плода.
- **Вода**. Развивающийся организм состоит преимущественно из воды. С ростом плода количество внеклеточной жидкости уменьшается. В ранние сроки гестации вода составляет 90—95% массы тела плода, а к её концу — 70—75%. Когда масса плода достигает 800 г, начинается накопление липидов.
- Плод синтезирует **белки** из аминокислот крови беременной. Основной сахар крови плода — **глюкоза**, проходящая через плаценту с помощью облегчённой диффузии.

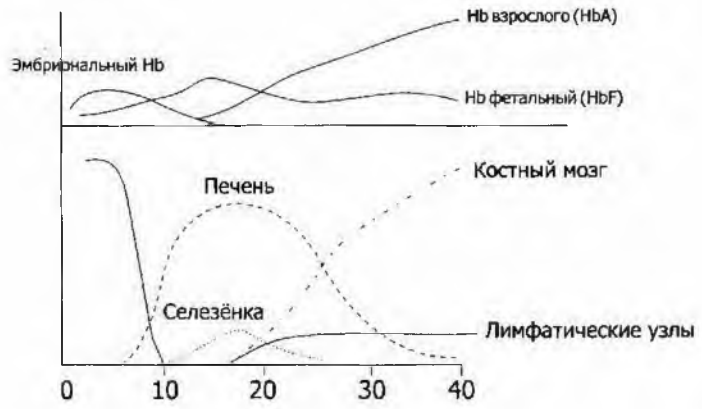


Рис. 20-6. Органы кроветворения плода и типы гемоглобина, образующегося во время внутриутробного развития [13]. По абсциссе — сроки беременности в неделях.

- **Ферменты** в раннем эмбриональном и плодном периоде связаны в первую очередь с образованием энергии, синтезом белка и липопротеинов, а также с органной и функциональной дифференцировкой. Активность ферментных систем меняется в зависимости от срока гестации. Так, в тканях плода преобладает М-форма лактатдегидрогеназы (фермент активен при низких значениях Po_2, что важно для реакций анаэробного гликолиза).

Сердечно-сосудистая система

- **Сердечные сокращения** у эмбриона появляются на 4–5-й неделе гестации.
- Фетоплацентарный **объём крови** к концу беременности составляет приблизительно 120 мл/кг.

Дыхательная система

- **Дыхательные движения** у плода появляются на 11-й неделе гестации. Поступление («вдыхание») амниотической жидкости в лёгкие на 16–22-й неделе гестации необходимо для их нормального развития. Нарушение этого процесса может привести к гипоплазии лёгких. В то же время дыхательные движения заторможены в последние три месяца беременности, что предохраняет лёгкие от наполнения органическими остатками из амниотической жидкости.
- **Сурфактант** — поверхностно-активное вещество, уменьшающее поверхностное натяжение в альвеолах и предотвращающее их спадение после рождения. Сурфактант образуют пневмоциты II типа. Функциональное созревание лёгких сопровождается увеличением содержания сурфактанта. При дефиците сурфактанта развивается болезнь гиалиновых мембран, или респираторный дистресс-синдром, наблюдаемый преимущественно у недоношенных.

Пищеварительная система

- **Перистальтика** тонкой кишки появляется на 11-й неделе беременности. С 16-й недели беременности плод может совершать глотательные движения. Плод заглатывает амниотическую жидкость и экскретирует меконий (амниотическая жидкость и остатки эпителия ЖКТ). ЖКТ функционально созревает за 2–3 мес до родов.

- **Печень** плода активно абсорбирует ЛС, но метаболизирует их медленно, так как механизмы детоксикации и инактивации развиты слабо (созревают только к концу внутриутробного развития). В течение последнего триместра в печени накапливается большое количество гликогена, в это же время созревают ферментные системы, обеспечивающие образование глюкозы.

Мочевыделительная система

При развитии эмбриона и плода последовательно формируются три почки: пронефрос, мезонефрос и метанефрос. Первая из них рудиментарна и не функционирует, вторая действует на ранних стадиях развития, метанефрос формирует постоянную почку.

- **Постоянная почка** (метанефрос) развивается из метанефрогенной бластемы (источник канальцев нефрона) и метанефрического дивертикула (источник собирательных трубочек и более крупных мочевыводящих путей), начиная с 5-й недели развития. Канальцы, объединяясь с капиллярным клубочком, формируют нефроны. Проксимальные концы нефрона образуют капсулу, в которую глубоко внедряется капиллярный клубочек. Дистальные концы нефрона соединяются с одной из собирательных трубочек. Далее канальцы удлиняются, в результате чего образуются проксимальные извитые канальцы, петля Генле и дистальные извитые канальцы.
  - ✧ **Функции**
    - ✦ **Образование мочи**. Моча плода гипотонична относительно плазмы, содержит мало белка и глюкозы, слегка кислая (pH 6,0).
    - ✦ **Поддержание объёма амниотической жидкости** — одна из главных функций мочевыделительной системы плода. Начиная примерно с 9-й недели развития, плод выделяет мочу в амниотическую полость (10 мл/кг/ч), а также поглощает амниотическую жидкость в объёме до 0,5 л в день.
    - ✦ **Выведение мочевины**. Азотистые остатки из организма плода удаляются путём диффузии через плаценту в кровь матери. Следовательно, почки матери служат для удаления и материнских, и плодных азотистых остатков. Мочевина легко проходит через плаценту. Часть мочевины

попадает в кровь матери, поглощаясь из амниотической жидкости; часть попадает в кровь плода после абсорбции из ЖКТ и затем через плаценту — в кровь матери.

Нервная система

- Развитие нервной системы происходит в течение всего периода гестации и продолжается после рождения до 2-го года жизни. Для развития ЦНС необходимо нормальное функционирование щитовидной железы.
- Способность воспринимать звуки появляется у плода на 24–26-й неделе гестации. С 28-й недели беременности глаза плода способны воспринимать свет.

Иммунная система

- В-лимфоциты появляются в печени плода на 9-й неделе гестации, а в крови — на 12-й неделе. Т-лимфоциты возникают в вилочковой железе плода на 14-й неделе гестации.
- Практически все IgG попадают к плоду от беременной. Транспорт IgG (опосредованный рецепторами) к плоду начинается на 16-й неделе гестации, однако основное количество IgG поступает к плоду в последние 4 нед беременности (именно поэтому концентрация IgG в крови у недоношенных очень низка). Другие Ig из организма матери не проходят через плацентарный барьер, но плод может синтезировать IgM в ответ на инфекцию.
- Организм плода может синтезировать некоторые соединения, необходимые для защиты от бактериального, вирусного и грибкового инфицирования (например, компоненты комплемента, лизоцим, γ-интерферон).

Эндокринная система

Эндокринные структуры плода (гипофиз, щитовидная железа, кора надпочечников, поджелудочная железа и гонады) начинают синтезировать гормоны с 11–14-й недели гестации. В то же время необходимо иметь в виду, что к плоду через плаценту поступают многие гормоны, циркулирующие в организме беременной.

- **Щитовидная железа плода.** В конце I триместра беременности в организме плода начинается синтез йодсодержащих гормонов, появляющихся в амниотической жидкости. Лишь небольшая часть тиреоидных гормонов попадает к плоду от бе-

ременной. Содержание реверсивного T_3 (rT_3) амниотической жидкости намного выше концентрации rT_3 крови беременной; следовательно, преобладающий йодсодержащий гормон плода — rT_3.

- **Половой фенотип**
  - ✧ **Плод мужского пола**. Клетки Ляйдига, находящиеся в яичках плода мужского пола, под контролем гонадотропинов (хорионического и гипофизарного) секретируют тестостерон, индуцирующий формирование семявыносящего протока, придатка яичка, семенных пузырьков. Клетки Сертоли яичек плода секретируют мюллеров ингибирующий фактор, вызывающий регрессию мюллеровых протоков у плода мужского пола.
  - ✧ **Плод женского пола**. Формирование по женскому фенотипу идёт автономно, под влиянием гормонов плаценты и беременной. При отсутствии мюллерова ингибирующего фактора мюллеров проток развивается в маточные трубы, матку и верхнюю треть влагалища. При отсутствии тестостерона вольфов проток дегенерирует. Яичники начинают функционировать в пубертате.
- **Половые стероидные гормоны**: эстрогены и прогестерон — не синтезируются тканями плода, так как плод не экспрессирует двух важных гормонов (3β-гидроксистероиддегидрогеназа и ароматаза) синтеза эстрогенов и прогестерона. Синтез этих гормонов осуществляется в организме беременной и в плаценте.

Организм женщины при беременности

В ответ на потребности, вызванные беременностью, в организме женщины возникают адаптационные процессы (рис. 20-7). Эти потребности определяются увеличивающимися массой плода и объёмом амниотической жидкости, необходимостью питания плода и плаценты в форме глюкозы, аминокислот, кислорода, выведения продуктов обмена плода и защиты плода от различных изменений в организме беременной (например, голодания или приёма потенциально опасных ЛС). Адаптация затрагивает все системы организма беременной. Качество, уровень и время наступления адаптации в отдельных системах организма различны, индивиду-

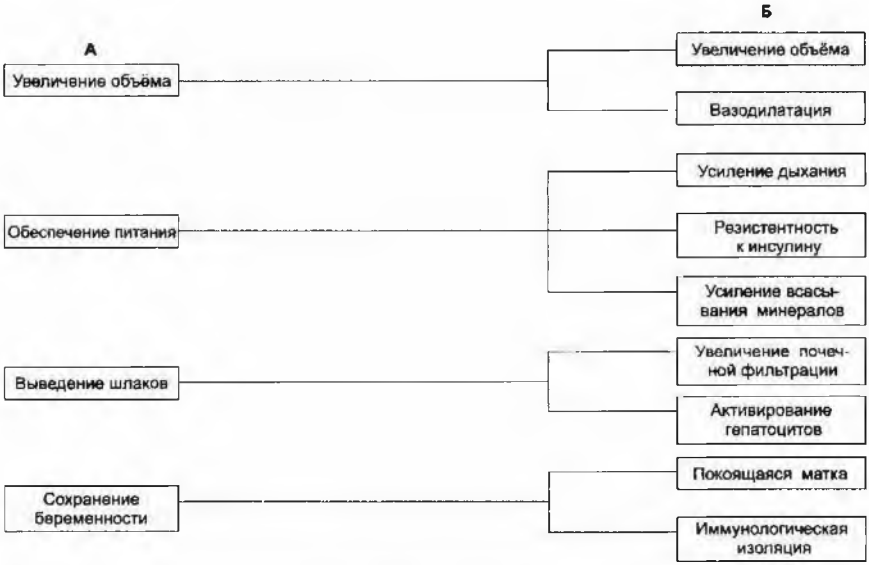


Рис. 20-7. Адаптация организма женщины к беременности [18]. А — запросы плода; Б — реакции материнского организма.

ально вариабельны и регулируются преимущественно гормонами (особенно важны повышенные уровни прогестерона и отчасти эстрогенов).

Масса тела женщины к концу одноплодной беременности увеличивается в среднем на 14 кг (около 5 кг приходится на внутриматочное содержимое, около 9 кг на материнский организм (табл. 20-1).

Сердечно-сосудистая система. Показатели сердечно-сосудистой системы беременной женщины приведены на рис. 20-8 и в табл. 20-2.

Таблица 20-1. Увеличение массы тела беременной (кг, усреднённые значения) [13]

Жировая ткань	**3,5**	**Внеклеточная жидкость**	**1,5–4,5**
Молочные железы	0,8	Плод	3,4
Матка	1,0	Плацента	0,7
Кровь	1,3	Околоплодные воды	0,8
Общая прибавка в конце беременности 11,5–16,0			

Таблица 20-2. Изменения гемодинамики во время беременности [13]

Параметр	Вне беременности	В конце беременности	Оценка
ОЦК, мл	3500	5000	+40%
АД, мм рт.ст.	86±8	90±6	Без изменений
Сердечный выброс, л/мин	4,3±1	6,2±1	+44%
ЧСС, в минуту	71±10	82±10	+17%
ЦВД, мм рт.ст.	4±3	4±3	Без изменений
Давление заклинивания в лёгочных капиллярах, мм рт.ст.	6±2	8±2	Без изменений
Системное сосудистое сопротивление, дин·с/см^5	1530±520	1210±266	−21%
Лёгочное сосудистое сопротивление, дин·с/см^5	120±47	78±22	−35%
Индекс ударной работы левого желудочка, г·м/м^2	41±8	48±6	Без изменений

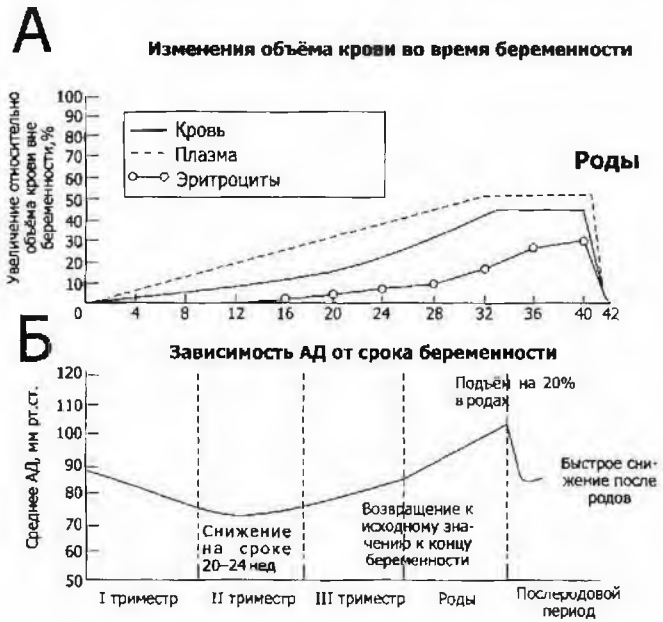


Рис. 20-8. Гемодинамика организма беременной [13]. А — изменения объёма крови; Б — артериальное давление на разных сроках беременности.

- **Объём циркулирующей крови** — ОЦК (рис. 20-8, А, см. табл. 20-2). ОЦК беременной увеличивается в течение I, II и в начале III триместра беременности (особенно значительно во II триместре) на 40–45% при одноплодной беременности (↑75% и ↑100% при двойне и тройне соответственно) и достигает плато в течение последних нескольких недель беременности. ОЦК возрастает за счёт увеличения объёма плазмы (↑50%) и в несколько меньшей степени за счёт увеличения эритроцитарной массы (≈33%). Изменения объёма плазмы крови практически повторяют значения ОЦК, эритроцитарная масса начинает увеличиваться примерно с 12-й недели. Предполагаемые механизмы увеличения ОЦК таковы.
  - ✧ Повышенное содержание прогестерона и эстрогенов приводит к вазодилатации, что уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление. В результате уменьшаются АД, перфузия почек, фильтрация и образование первичной мочи. Результат — увеличение ОЦК.
  - ✧ Плацентарные эстрогены увеличивают синтез ангиотензиногена в печени, а сочетанное действие эстрогенов и прогестерона стимулирует синтез ренина в почках. Ренин расщепляет ангиотензиноген до ангиотензина I, который затем конвертируется в ангиотензин II в лёгких и других тканях. Повышенное содержание ангиотензина II действует на клубочковую зону коры надпочечников, стимулируя секрецию альдостерона. Альдостерон же способствует задержке жидкости, увеличивая реабсорбцию натрия и воды в дистальных извитых канальцах почек.
  - ✧ При беременности искажается зависимость между секрецией АДГ и осмоляльностью плазмы крови, что способствует увеличению ОЦК.
- **Общее периферическое сопротивление сосудов**. На ранних сроках беременности в результате повышения концентрации прогестерона уменьшается общее периферическое сопротивление сосудов, что неизбежно сопровождается снижением АД. В ответ на это сердечный выброс увеличивается на 30–50%.
- **Сердечный выброс** существенно возрастает в I триместре (↑35–40%), а далее постепенно достигает максимального значения к концу беременности (↑≈45%). Увеличение сердечного выброса происходит за счёт увеличения ЧСС, но главным образом

за счёт увеличения ударного объёма. При этом увеличивается перфузия сосудов почек, матки, миокарда, молочных желёз, кожи, но не изменяется перфузия кровеносных сосудов головного мозга, ЖКТ и мышц. Положение тела влияет на величину сердечного выброса (в особенности в конце беременности): сердечный выброс больше в положении лёжа на боку, чем в положении лёжа на спине, так как при этом дно матки давит на нижнюю полую вену, препятствуя венозному возврату к сердцу.

- **Артериальное давление** (рис. 20-8, Б). Увеличение ОЦК сочетается со снижением чувствительности периферических сосудов к сосудосуживающему эффекту ангиотензина II. Это приводит к снижению АД в начале II триместра беременности у большинства женщин, несмотря на высокий уровень циркулирующего ангиотензина II. Далее АД неуклонно повышается, достигая к III триместру значений, регистрируемых до беременности. Значения АД (особенно в конце беременности) существенно зависят от положения тела: так, АД в плечевой артерии максимально в положении сидя и минимально в положении лёжа на боку.

Кровь

- **Эритроциты**. В результате увеличения ОЦК развивается гемодилюционная (вследствие разведения) анемия. Усиленное образование эритропоэтина обусловливает компенсаторное увеличение абсолютного количества эритроцитов (см. рис. 20-8, А), но анемия при этом полностью никогда не корригируется. Показатель СОЭ при беременности всегда увеличен.
- **Лейкоциты**. Беременность иногда сопровождается умеренным увеличением содержания лейкоцитов (лейкоцитоз), однако лейкоцитарная формула при этом остаётся неизменённой.
- **Тромбоциты**. Умеренную тромбоцитопению (содержание тромбоцитов менее 150×10^9/л) наблюдают у 10% беременных. Тромбоцитопения, вероятно, обусловлена гемодилюцией и редко становится клинически значимой.
- **Свёртываемость крови**. При беременности наблюдают состояние гиперкоагуляции (повышенная свёртываемость крови) в связи с повышением концентрации прокоагулянтов — факторов свёртывания крови [I (фибриноген), VII, VIII, IX и X]. Состояние гиперкоагуляции препятствует чрезмерной крово-

потере в родах, но в то же время предрасполагает к возникновению тромбоэмболий.

- **Кислород и углекислота**. При беременности уменьшается парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (p_aCO_2). p_aO_2 не меняется, но кривая диссоциации оксигемоглобина смещается вправо (рис. 20-9, Б).
- **pH** крови (среднее значение — 7,4) не изменяется.

Дыхательная система. Функция внешнего дыхания представлена на рис. 20-9, А. *Во время беременности гормональные и механические факторы обусловливают увеличение альвеолярной вентиляции.*



Рис. 20-9. Функции дыхания у беременной [13]. А — функция внешнего дыхания; Б — кривая диссоциации оксигемоглобина.

- Уровень стояния диафрагмы вследствие эффектов прогестерона поднимается примерно на 4 см. В то же время костовертебральный угол (угол, образованный поясничным отделом позвоночника и нижним краем XII ребра) значительно расширяется, как и поперечный диаметр грудной клетки (↑2 см). Хотя изменения этих параметров оказывают противоположный эффект на **остаточный объём** (ОО) воздуха в лёгких, преобладает влияние подъёма диафрагмы, что и вызывает снижение ОО и функциональной остаточной ёмкости (ФОЕ).
- **Другие параметры спирограммы** [жизненная ёмкость лёгких (ЖЁЛ), форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЁЛ), объём форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$), индекс Тиффно (отношение $ОФВ_1$ к ФЖЁЛ), а также максимальная вентиляция лёгких (МВЛ) и растяжимость лёгких существенно (статистически достоверно)] не меняются.
- **Общее лёгочное сопротивление** падает, облегчая движение воздуха по воздушным путям.
- **Форсированный выдох**. Поскольку объём содержимого брюшной полости во время беременности возрастает, мышцы живота менее эффективно осуществляют форсированный выдох.
- **Дыхательный объём**. Хотя беременность мало влияет на частоту дыхания, при беременности заметно (примерно на 40%) увеличивается дыхательный объём (ДО) и тем самым усиливается альвеолярная вентиляция (V_A). Это увеличение ДО и V_A — наиболее ранние физиологические изменения во время беременности, начинающиеся спустя 6 нед после зачатия. Они могут отражать прямое стимулирующее влияние прогестерона и меньшее влияние эстрогена на дыхательный центр головного мозга.
- Физиологически влияние возросшего V_A во время беременности проявляется падением Pco_2 артериальной крови матери с 40 до 30 мм рт.ст., несмотря на возрастание продукции CO_2 вследствие метаболизма плода. Побочный эффект при этом заключается в развитии умеренного алкалоза, который компенсируется почками беременной посредством снижения бикарбоната [HCO_3^-] в плазме крови.
- Многие беременные ощущают укорочение дыхания (диспноэ). Причины этого симптома остаются неясными.

Таким образом, адаптация дыхательной системы к беременности обеспечивает адекватную оксигенацию плода и беременной и способствует транспорту углекислого газа из тканей плода.

Почки и мочевыводящие пути

- На ранних сроках беременности скорость клубочковой фильтрации увеличивается на 50%, что сопровождается увеличением клиренса креатинина и снижением концентраций креатинина и мочевины в сыворотке крови на 25%.
- Повышение скорости клубочковой фильтрации увеличивает потери Na^+. Чтобы обеспечить реабсорбцию Na^+, концентрация альдостерона компенсаторно повышается в 2–3 раза.
- В связи с увеличением скорости клубочковой фильтрации уменьшается реабсорбция глюкозы. При нормально протекающей беременности у 15% женщин отмечают глюкозурию.
- Объём мочи, содержащейся в почечных лоханках и мочеточниках, может удваиваться во второй половине беременности, что вызвано расширением этих мочевыводящих путей в результате сдавления мочеточников увеличенной маткой и расслабляющего эффекта прогестерона на ГМК. Это расширение приводит к застою мочи и повышает риск развития острых инфекций мочевой системы во время беременности.

Пищеварительная система

- **Моторика.** Прогестерон способствует расслаблению ГМК по всей длине ЖКТ, что замедляет продвижение химуса. В частности, замедлено опорожнение желудка, возможно усиление гастроэзофагеального рефлюкса. Желчный пузырь также сокращается слабее, что способствует застою жёлчи в пузыре и образованию холестериновых камней. Наблюдающиеся при беременности небольшие нарушения в работе органов ЖКТ (тошнота, рвота, запор и изжога), вызваны той же причиной. Тошнота в утренние часы возникает более чем у 70% беременных. Симптоматика обычно исчезает после 17-й недели беременности.
- **Всасывание кальция** в кишечнике усиливается.

Печень. При беременности в печени усиливается синтез различных веществ, включая белки, прокоагулянты, жирные кислоты и предшественники стероидов. Активность окислительного пути, вовлекающего цитохром P450, также активирована. За эти изменения отвечают высокие концентрации циркулирующих эстрогенов.

Среди прокоагулянтов особенно сильно увеличивается концентрации фактора I (фибриногена), факторов VII, VIII, IX и X. Высокие концентрации белков коагулирующей системы предотвращают интенсивную кровопотерю у женщины во время родов. Однако эта ситуация способствует и повышенному риску тромбофлебита и тромбоэмболии при беременности и в послеродовом периоде. Повышенная активность цитохрома P450 может сильно повлиять на метаболизм ЛС, что требует тщательного контроля их концентрации в плазме.

Эндокринная система. Беременность влияет на функцию большинства эндокринных желёз женщины: возрастает активность передней доли гипофиза, особенно увеличивается выделение АКТГ, ТТГ и пролактина; увеличивается секреция йодсодержащих гормонов щитовидной железы, кортизола и альдостерона. Особенно велико содержание прогестерона и эстрогенов (рис. 20-4 и 20-10).

- **Эстрогены** регулируют синтез и секрецию многих гормонов.
- **Резистентность к инсулину**. При беременности из-за высокой концентрации плацентарных контринсулярных гормонов (в первую очередь, плацентарного лактогена) развивается относительная резистентность к инсулину клеток-мишеней

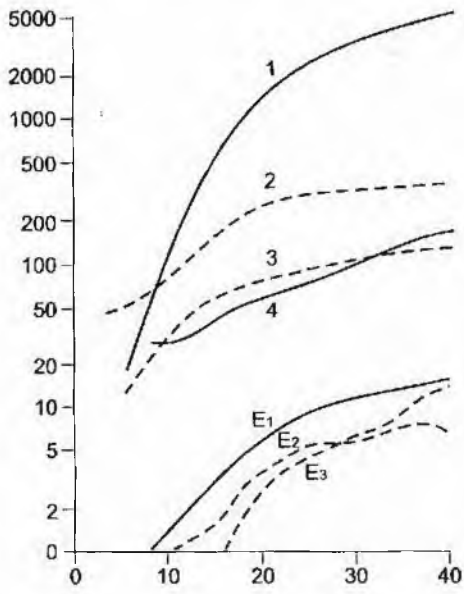


Рис. 20-10. Содержание гормонов в плазме крови при беременности. По ординате — концентрация гормона в плазме (нг/мл); по абсциссе — срок беременности в неделях. 1 — плацентарный лактоген; 2 — кортизол; 3 — пролактин; 4 — прогестерон; E_1 — эстрон; E_2 — эстрадиол; E_3 — эстриол.

матери, что приводит к уменьшению поглощения глюкозы её периферическими тканями. Эти механизмы способствуют постоянному поступлению глюкозы к плоду, но в то же время у многих беременных после приёма пищи развивается более длительная гипергликемия, даже несмотря на повышенную концентрацию инсулина. В частности, это обстоятельство способствует появлению чувства более быстрого насыщения.

Иммунная система. При беременности активность клеточного иммунитета снижается, что можно расценивать как компенсаторный механизм, обусловливающий толерантность тканей женщины к тканям плода. На поверхности клеток трофобласта отсутствуют молекулы главного комплекса гистосовместимости класса II и идентифицированы уникальные Аг. Клиническим проявлением ослабленного иммунного ответа становится то, что беременные более подвержены вирусным инфекциям. У них также выше частота тяжёлых и затяжных заболеваний.

Костно-мышечная система и кожа

- При беременности концентрация циркулирующего α-меланотропина увеличивается в результате повышенной экспрессии гена проопиомеланокортина. Меланотропины, а также АКТГ вызывают усиленную пигментацию кожи щёк (хлоазма, или «маска беременности»), сосков и области белой линии живота.
- Повышение концентрации эстрогенов может вызвать такие изменения кожи, как паукообразные гемангиомы (сосудистые «звёздочки») и пальмарная эритема, а также выпадение волос, что связано с синхронизацией циклов роста волосяных фолликулов.
- При беременности часто наблюдают изменение осанки (усиление поясничного лордоза) и тянущие боли в области поясницы.

Антенатальная охрана плода

Цель антенатальной (дородовой) охраны — рождение здорового ребёнка и поддержание здоровья женщины во время беременности. Службы антенатальной охраны ориентированы на выявление любых отклонений от нормальных физиологических показателей. **Методы антенатальной охраны** включают определение предпола-

гаемой даты родов, проведение периодических обследований и лабораторных исследований.

- **Предполагаемая дата родов**
  - ✧ **Расчёт**. Предполагаемую дату родов можно рассчитать, прибавив 9 мес и 7 дней (правило Негеле) к дате первого дня последней менструации. Этот расчёт предполагает 28-дневный менструальный цикл с овуляцией, наступающей примерно на 14-й день цикла. При нерегулярном менструальном цикле расчёт ненадёжен.
  - ✧ **Пероральные контрацептивы**. Этот расчёт ненадёжен также для женщин, принимавших противозачаточные пероральные препараты, если беременность наступила в первый цикл после прекращения их приёма. В этом случае овуляция может произойти позднее чем через 2 нед после начала последней менструации.

Питание

- **Увеличение массы тела**. Допустимое увеличение массы тела во время беременности составляет 9–14 кг (около 5 кг приходится на внутриматочное содержимое, около 9 кг — на материнский организм). Питание во время беременности должно быть сбалансированным. Беременной нецелесообразно советовать низкокалорийную диету. С другой стороны, ожирение неблагоприятно влияет на течение беременности и родов.
  - ✧ **Изменение массы**, вызываемое беременностью, распределяется приблизительно следующим образом: плод — 3400 г, плацента с плодными оболочками — 680 г, амниотическая жидкость — 900 г, увеличение массы матки — 1130 г, увеличение объёма крови — 1600 г, молочные железы — 900 г, увеличение количества жидкости в нижних конечностях — 900–1300 г (см. также табл. 20-3).
  - ✧ **Недостаточная прибавка массы тела** может быть настораживающим признаком; каждая беременная должна прибавить по меньшей мере 6,8–9 кг. Если прибавка в массе тела составляет менее 4,5 кг к 20-й неделе беременности, то рацион питания следует радикально пересмотреть.
- **Энергетическая ценность**. Потребность беременной со средней массой тела составляет около 2400 ккал/день. Это на 300 ккал/день больше, чем вне беременности.

- **Белок**. Во время беременности происходит накопление белка (до 350 г) — подготовка к потерям, происходящим во время родов. При недостаточном поступлении белков во время беременности замедляется рост плода, увеличиваются перинатальная заболеваемость и смертность. При беременности каждые сутки необходимо дополнительное к обычному рациону поступление в организм не менее 30 г животного белка (у взрослой женщины 1,3 г/день на 1 кг массы, у юной — 1,5 г/день на 1 кг массы тела). Большую часть должны составлять белки животного происхождения, содержащие достаточное количество аминокислот для синтеза новых белков. Рекомендуют мясо, молоко, яйца, сыр, домашнюю птицу и рыбу.
- **Углеводы**. Во время беременности потребность в углеводах составляет приблизительно 350–400 г/сут. Рацион должен включать достаточное количество фруктов, ягод, свежих овощных соков, компотов. При недостатке углеводов расходуются белки и гликоген. При избыточном поступлении углеводов снижается сопротивляемость организма к инфекциям, повышается риск развития пищевой аллергии у будущего ребёнка.
- **Жиры** должны входить в рацион в количестве 85–100 г/сут в виде сливочного масла, сметаны и растительного масла. Растительное масло содержит незаменимые жирные кислоты, нормализующие проницаемость стенок капилляров; незаменимые аминокислоты; витамин Е, необходимый во время беременности.

Минеральные вещества

- **Железо**. При беременности (особенно во второй её половине) значительно возрастает дополнительная потребность в железе (не менее 800 мг, 30–60 мг ежедневно), которое необходимо преимущественно для синтеза Hb организмом матери и плода.
  - ✧ Ежесуточное содержание железа в полноценной диете взрослой женщины репродуктивного возраста вне беременности составляет примерно 15–20 мг, из них всасывается лишь 2 мг (только железо в двухвалентной форме).
  - ✧ При беременности каждые сутки должно всасываться не менее 7 мг. Железо содержится в печени, красном мясе, яблоках, чёрной смородине, сушёных фруктах. Тем не менее при беременности необходима ежедневная дополнительная

добавка не менее 60 мг железа в двухвалентной форме (например, 200 мг сульфата железа).

- ✧ У многих женщин детородного возраста в связи с потерей крови во время менструаций снижены запасы железа. Так, в России не менее 20% женщин детородного возраста страдают железодефицитной анемией. Во время беременности запасы железа могут истощиться ещё больше.
- ✧ Если женщина во время беременности страдает анемией, в два раза возрастает риск гипотрофии, внутриутробной гипоксии и асфиксии новорождённого, повышаются перинатальная заболеваемость и смертность; к полуторагодовалому возрасту у половины детей развивается анемия.

• **Кальций**. Всасывание кальция в кишечнике усиливается. Повышенное количество кальция необходимо для развития плода и формирования его скелета. Концентрация ПТГ и кальцитриола в плазме крови при беременности и лактации повышена [содержание кальцитриола увеличивается в результате стимулирования ПТГ синтеза 25-гидроксихолекальциферола (кальцидиол) в печени и за счёт возрастания активности 1α-гидроксилазы, конвертирующей кальцидиол в кальцитриол]. У мужчин и небеременных женщин конверсия кальцидиола в кальцитриол лимитируется 1α-гидроксилазой, экспрессирующейся только в почках. У беременных этот фермент образуется также в децидуальной ткани и плаценте, что даёт возможность получать необходимое количество активной формы витамина D_3 для оптимизации всасывания кальция в кишечнике.

- ✧ Рекомендуемое потребление кальция составляет 1200 мг в день. Для получения такого количества кальция достаточно пить 1,14 л молока (предпочтительнее снятого) каждый день. Другие источники кальция — творог и молочная пища, включая сыр.
- ✧ Если беременная получает достаточное количество кальция, происходит лишь минимальная мобилизация кальция из её костей. В противном случае минерализация скелета плода происходит за счёт кальция, высвобождаемого из костей беременной. Это может привести к развитию остеопороза.
- ✧ Судороги икроножных мышц (чаще возникающие ночью) — классический симптом дефицита кальция у беременной.

- **Натрий**. Ограничивать потребление натрия не следует, так как прогестерон способствует его выведению из организма. Не оправдано также применение диуретиков во время беременности.

Витамины

- **Фолиевая кислота** находится во многих продуктах и в первую очередь необходима для образования гема. Для обеспечения синтеза Hb, а также для других целей в организм матери ежедневно должно поступать не менее 800 мкг фолиевой кислоты.
  - ✧ Дефицит фолиевой кислоты негативно влияет на эритропоэз и может привести к развитию мегалобластной анемии.
  - ✧ Не менее 70% дефектов нервной трубки, развивающихся у эмбриона и плода, можно предупредить приёмом фолиевой кислоты не только в течение первых 12 нед беременности, но и в период предполагаемого зачатия.
  - ✧ Дефицит фолатов может также привести к артериальной гипертензии во время беременности и к отслойке плаценты.
- **Витамин B_{12}** содержится в натуральном виде только в продуктах животного происхождения (мясо, рыба). У вегетарианцев содержание витамина B_{12} может быть низким, беременные женщины-вегетарианки должны принимать его дополнительно.
- **Витамин С**. Во время беременности 80 мг витамина С — рекомендуемая суточная доза. Большие дозы (1 г и более) витамина С, принимаемого для профилактики обычной простуды, могут оказывать вредное воздействие на плод.

Режим

- **Физическая нагрузка**. Беременной нет необходимости ограничивать гигиеническую гимнастику, при условии, что она не вызывает чрезмерной усталости. Строгие ограничения показаны при артериальной гипертензии беременной, угрозе преждевременных родов и при многоплодной беременности.
- **Поездки**. Не описано вредных воздействий путешествий; герметичный салон в самолёте не представляет опасности. Беременная должна активно двигаться каждые 2 ч, чтобы предотвратить венозный застой в нижних конечностях и тромбофлебит.
- **Работа кишечника**. Во время беременности женщины часто страдают запором, так как прогестерон вызывает релаксацию

гладких мышц ЖКТ, а матка сдавливает кишечник. Женщина может избежать запора благодаря большому количеству жидкости, упражнениям, лёгким слабительным и продуктам, наполняющим толстую кишку грубой клетчаткой.

- **Половая жизнь**. Половые сношения не приносят вреда в течение всей беременности, если нет осложнений (разрыв плодных оболочек, преждевременные схватки, несостоятельность шейки матки). Следует помнить, что Пг семенной жидкости и оргазм женщины могут вызывать сокращения матки при половом акте. Отечественные акушеры рекомендуют воздерживаться от половых сношений в первые 2–3 мес беременности.
- **Курение**. Курящие женщины часто рожают детей с меньшей массой тела (в среднем на 250 г), а перинатальная смертность повышена. Необходимо рекомендовать женщине полный отказ от курения во время беременности. Считают доказанными следующие вредные последствия курения: способность оксида углерода частично инактивировать Hb плода и беременной, сосудосуживающий эффект никотина, вызывающий, в частности, снижение кровотока через плаценту, а также ухудшение аппетита.
- **Алкоголь** нельзя употреблять во время беременности: он нарушает рост плода, вызывает развитие аномалий головного мозга и скелета, приводит к врождённым порокам сердца. Женщины, страдающие алкоголизмом, рискуют родить ребёнка с комплексом врождённых пороков, известным как «алкогольный синдром плода». Подробнее см. в следующем разделе «Тератогенные агенты».
- **Лекарственные препараты**. Любые ЛС, принимаемые во время беременности, проходят через плаценту и попадают в организм плода; если необходимо применять какое-либо ЛС, **преимущества лечения должны перевешивать риск применения ЛС**. В современных справочниках для любого ЛС в обязательном порядке приводятся сведения о возможном негативном влиянии ЛС на плод при беременности, а также о поступлении ЛС, принимаемых кормящей женщиной, в организм ребёнка. По этой причине врач, рекомендующий применение конкретного ЛС беременной женщине или кормящей матери, обязан убедиться в безопасности применения ЛС. Ниже приведены

отдельные примеры ЛС, оказывающих негативное воздействие на плод. Более подробные сведения даны в следующем разделе «Тератогенные агенты».

- ✧ **Ацетилсалициловая кислота** (например, аспирин) оказывает негативное воздействие на свёртывающую систему плода, а также нарушает связывание билирубина с белками. Применение аспирина, особенно в поздние сроки, противопоказано.
- ✧ **Гидантоин** может привести к нарушению роста плода, развитию аномалий скелета и ЦНС («гидантоиновый синдром плода»).
- ✧ **Ретиноевая кислота** приводит к возникновению врождённых пороков головного мозга, уха и сердца.
- ✧ **Тетрациклин** вызывает образование тёмных пигментных пятен на поверхности зубов ребёнка (поражаются только молочные зубы).
- ✧ **Другие ЛС**. Противопоказаны антиконвульсанты, антикоагулянты, антитиреоидные препараты, противоопухолевые препараты, йодсодержащие вещества, свинец, литий, ртуть, противозачаточные препараты.

Медико-генетическое консультирование

Медико-генетическое консультирование необходимо семьям, имеющим случаи наследственных заболеваний, т.е. при повышенной вероятности рождения ребёнка с врождённой патологией. Задачи медико-генетического консультирования — выявление генетических заболеваний и определение возвратного риска.

- **Выявление генетических заболеваний**. В первую очередь необходима **точная диагностика**, позволяющая определить природу заболевания и провести дифференциальную диагностику состояний, имеющих сходную клиническую картину; соответственно выбирают адекватную лечебную тактику.
- **Определение возвратного риска**. При установлении точного диагноза можно рассчитать вероятность повторного случая заболевания, отсюда **необходимость пренатальной диагностики**.
  - ✧ Если семейная пара уже имеет ребёнка с идентифицированным наследственным заболеванием, риск повторного случая (**возвратный риск**) складывается из уже известного

для данного заболевания и общепопуляционного риска (3% для всех других врождённых дефектов).

✧ Возвратный риск врождённых пороков, вызванных воздействием факторов окружающей среды (например, алкоголя, радиации), в некоторых случаях можно свести к нулю, исключив влияния этих тератогенных факторов на плод во время беременности. Однако следует учитывать, что **при любой беременности существует вероятность возникновения врождённого порока, равная 3%.**

Тератогенные агенты

К тератогенным агентам относятся ионизирующее излучение, лекарственные препараты (особенно химиотерапевтические в онкологии) тератогенные вещества, алкоголь, наркотики, гипертермия, экстрагенитальные заболевания беременной, возбудители инфекционных заболеваний.

Ионизирующее излучение. Никаких пороговых доз в отношении проникающей радиации не существует. Речь может идти только о сложившейся практике оценки в статистическом контексте (А.Д. Сахаров). Непонимание этого обстоятельства, к сожалению, широко распространено. Так, дозу облучения 5—10 рад считают безвредной, при 10—25 рад возможно повреждающее действие на плод; при более высоких дозах часто возникают структурные пороки развития, задержка роста и гибель плода. После воздействия такой дозы рекомендуют прерывание беременности (медицинский аборт).

Лекарственные препараты

Повреждения плода, вызванные ЛС, составляют около 1% общего количества всех аномалий развития. Что касается потенциального риска тератогенного воздействия на плод, то Американская федеральная комиссия по пищевым продуктам и ЛС (FDA) предложила подразделять все ЛС на пять категорий:

А. ЛС совершенно безвредны для плода (например, витамины).

В. Опыты на животных не выявили тератогенности, но нет контрольных исследований на беременных. В эту категорию также входят ЛС, оказывающие повреждающее воздействие на животных, но не на человека (например, пенициллин, дигоксин, адреналин, тербуталин).

C. Исследования на животных показали или тератогенное, или эмбриотоксическое воздействие ЛС на плод, но исследования на людях не проводились. Эти ЛС можно применять только в тех случаях, когда польза от их применения перевешивает потенциальный риск для плода (фуросемид, гуанидин, верапамил и β-адреноблокаторы).

D. Есть доказательства тератогенности ЛС. Однако польза от его применения при определённых обстоятельствах превышает риск для плода (например, фенитоин).

X. Исследования на животных и людях выявили очевидную опасность для плода. ЛС этой категории противопоказаны беременным или женщинам, желающим забеременеть (например, изотретиноин).

Тератогенные вещества и воздействия. По сравнению с общим количеством ЛС и медикаментов их не очень много. Применения определённых широко употребляемых средств следует избегать даже в том случае, если пациентка только собирается зачать ребёнка. К таким ЛС относят изомер витамина А изотретиноин или высокие дозы самого витамина А (более 8000 ЕД/сут), алкоголь, кофеин и некоторые половые стероиды. Живую вирусную вакцину, например, против краснухи, никогда не следует назначать пациентке, если не исключена вероятность беременности либо если женщина планирует забеременеть в ближайшие 3 мес. Однако даже если эти препараты употреблялись, исход чаще бывает благоприятным. К ЛС и химическим соединениям, вызывающим врождённые аномалии, относятся алкоголь, тестостерон, прогестины, аминоптерин и метиламинoптерин, бусульфан, хлорамбуцил, циклофосфамид, дифенилгидантоин, изотретиноин, свинец, литий, органическая ртуть, полихлорированные бифениды, стрептомицин, тетрациклин, талидомид, тиомочевина, триметадион, варфарин, вальпроевая кислота

Алкоголь — один из наиболее распространённых тератогенов. В настоящее время нет данных о безопасной дозе потребления алкоголя во время беременности. *Наиболее безопасен полный отказ от алкоголя во время беременности.*

Наркотики: *марихуана* (повышена частота выкидышей и преждевременных родов), *героин и метадон* (развитие «синдрома отмены» у новорожденного, что в 3–5% случаев приводит к гибели

ребёнка), *фенилциклидин* или *ангельская пыль* (развитие дефектов лица у плода), *кокаин* (отслойка плаценты).

Экстрагенитальные заболевания матери, особенно сахарный диабет, фенилкетонурия, эпилепсия.

Возбудители инфекционных заболеваний, особенно вирус краснухи, цитомегавирус, вирус простого герпеса 2-го типа, токсоплазма, возбудитель сифилиса, вирсус ветряной оспы, энтеровирусы (вирус Коксаки).

РОДЫ

Роды — процесс, посредством которого плод и поддерживающие его плацента и оболочки выходят из матки во внешний мир. Роды обеспечиваются регулярными сокращениями матки, вызывающими истончение и раскрытие шейки матки. *Роды включают три основных процесса*: (1) переключение долговременных, редких и слабых сокращений матки на частые, интенсивные и регулярные; (2) размягчение и раскрытие шейки матки, (3) разрыв плодных оболочек. Хотя роды можно считать начавшимися при появлении любого из этих трёх процессов, но физиологическими (нормальными) называют роды, протекающие одновременно со всеми тремя процессами. *Возможность прохождения плода через малый таз определяется тремя вариабельными факторами* — родовыми силами (сокращения матки), плодом и родовыми путями (скелет и мягкие ткани малого таза, обусловливающие сопротивление прохождению плода).

- **Родовые силы**. Маточные сокращения характеризуются частотой, амплитудой и продолжительностью сокращений. Адекватная сократительная деятельность матки — 3—5 сокращений за 10 мин. Показатель сократительной деятельности матки — скорость раскрытия шейки матки и опускания предлежащей части.
- **Плод**
  - ✧ Два основных показателя, влияющих на течение родов, — членорасположение плода (степень сгибания или разгибания головки) и его размеры. Когда головка плода находится в оптимальном положении сгибания, она входит в малый таз самым малым возможным диаметром (*diameter suboccipitobregmenticus* 9,5 см).

✧ Массу плода можно оценить клинически или с помощью УЗИ. Погрешность обоих способов (при сравнении с фактической массой плода при рождении) составляет 15–20%.

- **Родовые пути**
  ✧ Скелет малого таза образуют крестец, подвздошные, седалищные и лобковые кости. Типичный женский таз — гинекоидный.
  ✧ Мягкие ткани малого таза (шейка матки, мышцы тазового дна) оказывают сопротивление во время родов.

Фазы родов

Роды подразделяются на четыре физиологические фазы (рис. 20-11).

- **Покой**. В течение фазы 0 миометрий находится в состоянии покоя. Как и при беременности, состояние покоя ГМК матки поддерживают прогестерон, простациклины, оксид азота,

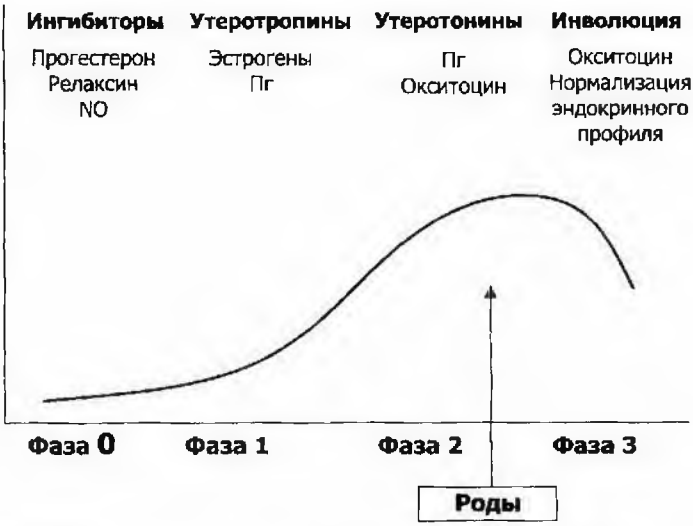


Рис. 20-11. Физиологические фазы родов [18]. По оси ординат — сократимость матки; по абсциссе — фазы и время. Фазы родов: 0 — покоя; 1 — активации; 2 — стимуляции; 3 — инволюции. NO — оксид азота; Пг — простагландины. Соответственно конкретной фазе родов приведены названия гормонов, действие которых наиболее выражено в этой фазе (подробнее см. в тексте).

а также релаксины, относящиеся к ПТГ и кальцитонину пептиды, адреномедуллин и VIP.

- **Активация**. В фазе 1 под влиянием эстрогенов появляются факторы, необходимые для усиления сократимости матки (см. также рис. 20-12). К этим факторам относят рецепторы Пг и окситоцина, мембранные ионные каналы и коннексин-43 — главный компонент щелевых межклеточных контактов. Щелевые контакты обеспечивают электрическое сопряжение миоцитов миометрия, что максимально координирует волны сокращений, идущие от дна к шейке матки.
- **Стимуляция**. В фазе 2 окситоцин, $ПгЕ_2$ и $ПгF_{2\alpha}$ индуцируют сокращения миометрия. В этой фазе шейка матки раскрывается, а плод и следующие за ним плацента с плодными оболочками изгоняются из полости матки.
- **Инволюция**. В фазе 3 наблюдаются поддерживающие сокращения матки, необходимые, чтобы обеспечить гемостаз и уменьшить размеры увеличенной после родов матки.

Механизмы и регуляция родов

Начиная с 6-го месяца беременности матка развивает периодические медленные, ритмические и безболезненные сокращения (сокращения Брекстона Хикса). По мере прогрессирования беременности частота и интенсивность этих сокращений возрастают. В определённый момент сокращение матки (**схватка**) развивает такую силу и так повышает её возбудимость, что через несколько минут возникает другое сокращение. Если второе сокращение мощнее первого, то оно ещё более повышает возбудимость матки и приводит к ещё более мощным сокращениям. Теория *положительной обратной связи* предполагает, что если растяжение шейки матки головкой плода становится достаточным, то это вызывает сильное увеличение сократимости тела матки, что проталкивает плод вперёд, а это ещё более растягивает шейку матки и вызывает ещё больший эффект положительной обратной связи. Этот процесс, повторяясь, завершается рождением плода. Таким образом, к концу беременности матка становится более возбудимой, в результате появляются схватки, направленные на изгнание плода. Увеличение возбудимости и сократимости матки регулируют преимущественно гормональные факторы, эффекты и взаимодействие которых показаны на рис. 20-12.

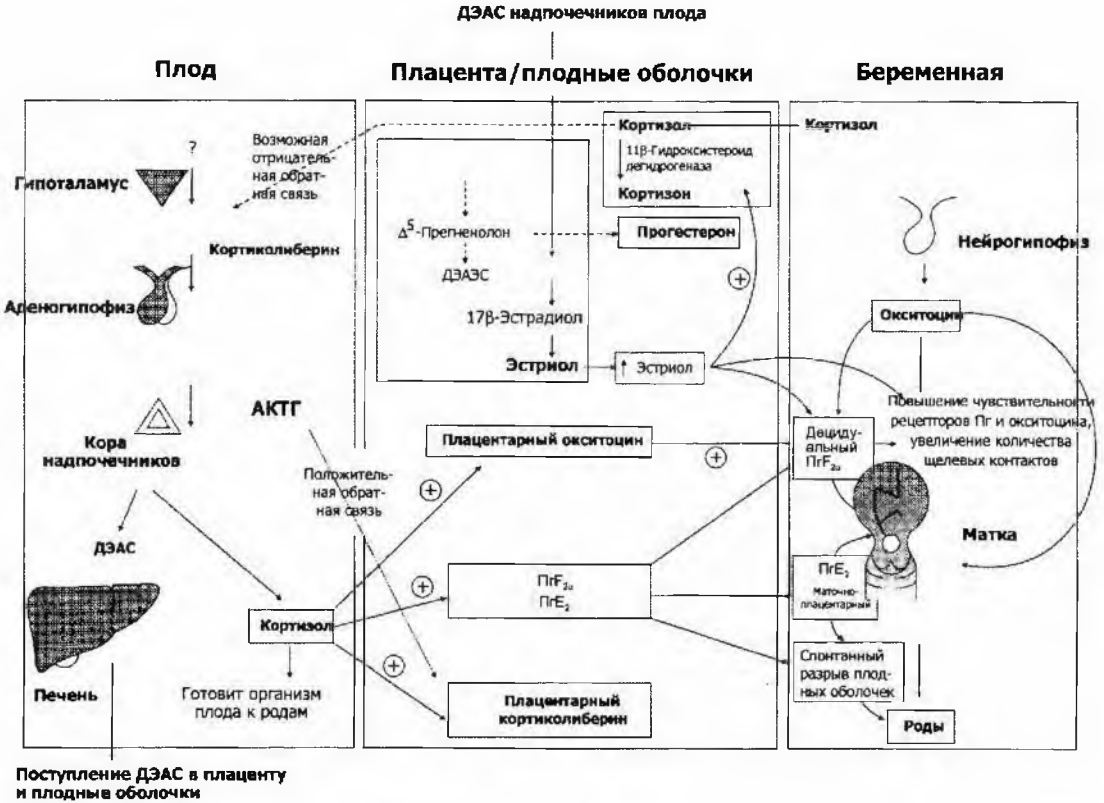


Рис. 20-12. Механизмы запуска родов [18]. А — плод; Б — плодные оболочки и плацента; В — организм беременной.

Основные положения:

- роды инициируются сигналами от плаценты и плода;
- простагландины инициируют маточные сокращения;
- простагландины и окситоцин поддерживают схватки;
- инволюция матки происходит в результате резкого изменения эндокринной ситуации, наступающей после родов.

Сигнал к началу родов

В качестве сигнала к началу родов рассматривают достижение плодом критического размера, относительное увеличение соотношения эстрогенов к прогестерону, циркадианный ритм и кортиколиберин.

- **Размер плода**. Когда размеры плода достигают некоторого критического значения, увеличенное растяжение ГМК миометрия приводят к увеличению их сократимости. В результате сокращения Брекстона Хикса перерастают в схватки (см. выше).
- **Эстрогены**. Беременность у людей сопровождается исключительно выраженным гиперэстрогенным состоянием. Основной источник эстрогенов во время беременности — плацента. Концентрация эстрогенов в крови повышается соответственно сроку гестации (см. рис. 20-4). В то же время концентрация прогестерона, увеличивающего порог возбудимости ГМК миометрия, в конце беременности не растёт. Плацентарные эстрон и 17β-эстрадиол синтезируются преимущественно из C_{19}-андрогенов, образующихся в организме беременной (тестостерон и андростендион), в то время как эстриол образуется преимущественно из дегидроэпиандростерона (ДЭАС) плода (см. рис. 20-12). Эстрогены не инициируют напрямую сокращения матки, но обусловливают увеличение в миометрии количества рецепторов к простагландинам и окситоцину, а также щелевых контактов, что и повышает способность миометрия к сокращениям.
- **Околосуточный ритм**. Известно, что пик наступления родов (в том числе чувствительность миометрия к окситоцину и Пг) статистически достоверно приходится на сроки от полуночи до 5 ч утра, т.е. имеет выраженную суточную периодичность. Природа сигнала, опосредующего эту периодичность, туманна.
- **Кортиколиберин**. Содержание плацентарного кортиколиберина в плазме крови беременной прогрессивно увеличивается,

достигая пика перед родами. Одновременно в последние дни беременности в печени снижается синтез связывающего кортиколиберин белка, что значительно увеличивает содержание в организме женщины свободного кортиколиберина. Не исключено, что именно плацентарный кортиколиберин является сигналом, запускающим роды.

Простагландины. Каким бы ни был стимул, инициирующий наступление родов, каскад событий в миометрии, приводящих к его сокращениям, понятен значительно лучше. Для протекания родов весьма важны синтезируемые децидуальной тканью и плодными оболочками Пг, преимущественно ПгЕ и ПгF. Ткани матки особенно богаты арахидоновой кислотой, служащей предшественником всех Пг. В матке экспрессируются циклооксигеназы: циклооксигеназа-1 и циклооксигеназа-2, — участвующие в образовании Пг. Глюкокортикоиды, как известно, активируют циклооксигеназу-2. Доказательства роли Пг в родах основаны на следующих наблюдениях: 1) концентрация Пг в амниотической жидкости, крови и моче беременной увеличивается непосредственно перед наступлением родов; 2) введение Пг при беременности вызывает роды; 3) Пг способствуют раскрытию шейки матки, могут индуцировать сокращения миометрия и повышать его чувствительность к окситоцину; 4) ингибиторы биосинтеза Пг (например, индометацин) могут ослаблять сокращения матки, что способствует пролонгированию беременности.

Ионы кальция. При сокращении миоцитов миометрия, как и других ГМК, повышается содержание ионов кальция внутри клетки. Пг активируют не только перенос кальция через клеточную мембрану миоцитов, но и выход кальция в цитозоль из внутриклеточных депо. Кроме того, Пг активируют формирование щелевых межклеточных контактов в миоцитах.

Окситоцин. Гормон задней доли гипофиза окситоцин имеет большое значение в родах. Окситоцин действует через собственные рецепторы и активирует регуляторные G-белки. Они в свою очередь стимулируют фосфолипазу С и синтез ИТФ, что в конечном счёте способствует повышенному содержанию внутриклеточного кальция. В этом повышении концентрации кальция, а также в усилении синтеза Пг (особенно $ПгF_{2\alpha}$ децидуальной оболочкой) и проявляются эффекты окситоцина. Наиболее изученная роль окситоцина — способствование изгнанию плода во 2-м периоде

родов, когда шейка матки уже полностью раскрыта (рефлекс Фергюсона).

Родовые спастические боли. Боли (как следствие гипоксии миометрия) возникают из-за компрессии кровеносных сосудов матки (импульсация в ЦНС поступает по чувствительным волокнам подчревного нерва). Во втором периоде родов боли усиливаются из-за растяжения шейки матки, влагалища и структур промежности (чувствительные волокна соматических нервов). **Рефлекторные сокращения мышц** передней брюшной стенки возникают в ответ на болевые сигналы, сопровождающие сильные сокращения матки, и они в значительной мере помогают осуществлению родового акта.

ПОСЛЕРОДОВОЙ ПЕРИОД

Послеродовой период начинается после окончания родов и продолжается 4–6 нед. В течение этого периода репродуктивная система женщины возвращается к тому состоянию, которое было до беременности.

- Отторжение децидуальной оболочки после родов бывает причиной физиологических выделений из половых путей — **лохии**.
- Сразу после родов происходит **сокращение матки**, её дно оказывается на уровне пупка. К концу 2-й недели послеродового периода пропальпировать дно матки выше лобкового симфиза не удаётся. К 6-й неделе послеродового периода размеры матки становятся такими же, как до беременности.
- После родов передняя **брюшная стенка** приобретает свой прежний вид, за исключением стрий живота (признаки растяжения), выраженность которых со временем уменьшается.
- У большинства женщин **менструальные кровотечения** возобновляются к концу 6-й недели послеродового периода.
- Перед выпиской необходимо ввести родильнице **Rh_0-(анти-D)-Ig**, если кровь у неё Rh-отрицательная, а у новорождённого — Rh-положительная. При отсутствии у родильницы АТ к вирусу краснухи ей проводят иммунизацию с помощью вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи.
- **Возобновление половой жизни** допустимо через 2–3 нед после родов.

Молочные железы и лактация

Развитие молочной железы

Эмбрион и плод. Молочные железы становятся различимыми с 4-й недели гестации в виде почек — узелков из эпителиальной ткани, появляющихся по протяжению так называемых молочных линий (эти линии проходят с двух сторон от середины ключицы до паховой области, после рождения в области молочных линий могут находиться дополнительные молочные железы или соски). Эпителиальный узелок погружается в подлежащую мезенхиму, где они разрастаются и превращаются в удлиняющиеся и разветвляющиеся клеточные тяжи. Эти тяжи становятся выводными (молочными) протоками железы (рис. 20-13, А).

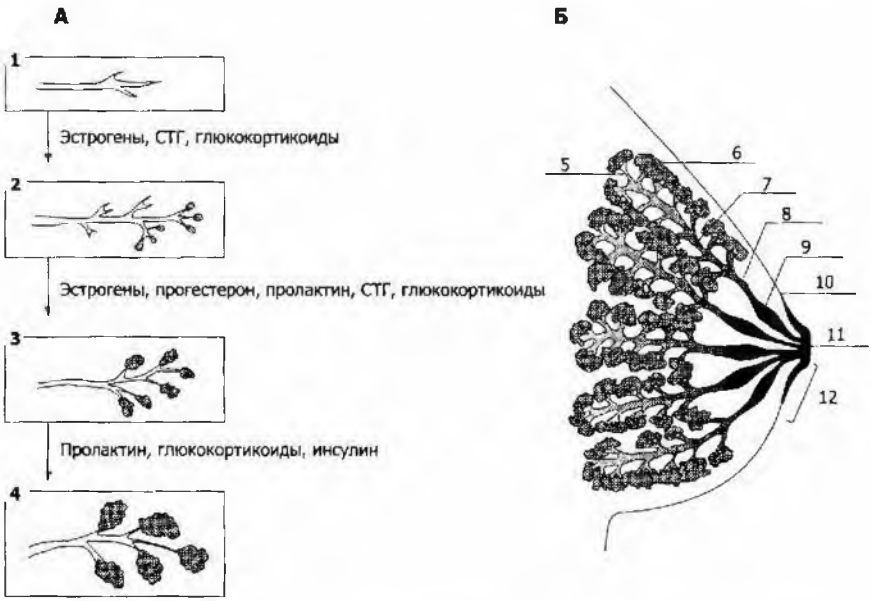


Рис. 20-13. Молочная железа. А — гормональный контроль развития; Б — лактирующая железа. 1 — закладка выводных протоков, 2 — развитие выводных протоков, 3 — рост секреторных отделов и разделение железы на дольки, 4 — секреция молока, 5 — проточек, 6 — альвеола, 7 — внутридольковый проток, 8 — молочный проток, 9 — молочный синус, 10 — граница ареолы, 11 — сосок, 12 — ампула.

- **Детский возраст**. К моменту рождения ребёнка молочная железа рудиментарна и практически состоит только из выводных протоков. Железы новорождённого под влиянием проникших через плаценту материнских эстрогенов могут секретировать несколько капель молока («ведьмино молоко»). Далее железа становится неактивной до момента пубертата.
- **Пубертат**. В пубертатном периоде синергичное влияние эстрогенов, гормона роста, пролактина и глюкокортикоидов стимулирует развитие выводных протоков (рис. 20-13, А). Возникающий после менархе циклический синтез прогестерона индуцирует дальнейший рост протоков и дифференцировку рудиментарных концевых секреторных отделов на концах протоков. Железа продолжает расти на протяжении нескольких лет после менархе. В течение этого времени млечные протоки прогрессивно разветвляются и удлиняются, в них образуется просвет. Между протоками накапливается жировая ткань. Однако развитие концевых отделов (альвеол) не идёт дальше рудиментарной стадии до наступления беременности.

Эндокринный контроль. Роль половых стероидных гормонов в развитии и функционировании молочной железы практически ясна (см. рис. 20-13, А). Другие гормоны также участвуют в эндокринном контроле состояния молочной железы. Инсулин важен для регуляции пролиферации эпителиальных клеток и формирования альвеолярной дольковой архитектуры. Для полной цитологической и функциональной дифференцировки эпителиальных клеток альвеол необходимо наличие кортизола, инсулина и пролактина. Инсулиноподобный фактор роста 1 и эпидермальный фактор роста также могут вовлекаться в этот процесс, так как в клетках молочной железы обнаружены рецепторы для этих факторов.

Гинекомастия — доброкачественное увеличение молочных желёз у мужчин, иногда сопровождающиеся лактацией. Гинекомастия возникает в результате эндокринных влияний (физиологическая гинекомастия) и нарушений и проявляется гипертрофией ткани молочной железы. Различают следующие варианты физиологической гинекомастии.

- У новорождённых гинекомастия связана с влиянием материнских эстрогенов, проникающих через плаценту; проходит после несколько дней/недель.

- Пубертатная гинекомастия (чаще односторонняя, исчезает самостоятельно). Во время полового созревания у мальчиков 12–15 лет гинекомастия вызвана повышенной секрецией гонадотропинов.
- Старческая (возрастная, может развиться после 65 лет) гинекомастия (почти всегда двусторонняя) связана с уменьшением продукции тестостерона.
- Физиологическая гинекомастия проходит без лечения.

Молочная железа репродуктивного возраста

Зрелая молочная железа в отсутствие беременности состоит из 15–25 отдельных долей, располагающихся радиально вокруг соска (рис. 20-13, Б). Доли отграничены прослойками волокнистой соединительной ткани, содержащей жировую клетчатку. Каждая доля подразделяется на множество долек, соединённых с соском млечным протоком (общий выводный проток), который выстлан многослойным плоским неороговевающим эпителием. Рыхлая соединительная ткань (строма) окружает протоки, предотвращая их расширение во время лактации.

Беременность. С началом беременности под влиянием прогестерона в сочетании с эстрогенами, пролактином и хорионическим соматомаммотропином (плацентарный лактоген) происходят быстрый рост и разветвление концевых секреторных отделов железы (см. рис. 20-13, А), значительно усиливается кровоснабжение. Эти два процесса возникают вскоре после зачатия, и женщина чувствует некоторое напряжение (нагрубание) молочных желёз, что проходит в течение I триместра. К 8-й неделе беременности начинается дифференцировка концевых отделов железы. Эти секреторные отделы — полые альвеолы — выстланы кубическим эпителием, поверх которого расположен слой отростчатых миоэпителиальных клеток. Секреторная функция начинается со II триместра. В растягивающихся альвеолах обнаруживают богатый Ig секрет.

- **Пролактин.** Под влиянием пролактина в мембране альвеолярных клеток увеличивается количество рецепторов к пролактину и эстрогенам. Однако *лактогенный эффект пролактина подавляют высокие концентрации эстрогенов и прогестерона.*
- **Эстрогены.** Высокий уровень эстрогенов ингибирует связывание пролактина со своими рецепторами в мембране альвеолярных клеток.

Лактирующая молочная железа

После рождения ребёнка в крови матери снижается уровень эстрогенов и прогестерона. В результате усиливается синтез и секреция пролактина к началу секреции молока. На второй-третий день после родов молочная железа вырабатывает молозиво (*colostrum*). Образование зрелого молока начинается спустя несколько дней после родов.

- **Молозиво** — жидкость лимонного цвета. В отличие от молока, молозиво содержит больше белка и минеральных веществ, но меньше углеводов и жиров (табл. 20-3). Кроме того, в молозиве обнаруживаются клеточные фрагменты, а также целые клетки, фагоцитирующие жир, — молозивные тельца.
- **Молоко**. В период лактации альвеолярные клетки секретируют жиры, казеин, α-лактоальбумин, лактоферрин, сывороточный альбумин, лизоцим. В состав молока (см. табл. 20-3) также входят вода и соли. Зрелое молоко содержит высокие концентрации лактозы, витаминов (кроме витамина K), иммуноглобулинов (обеспечивают гуморальный иммунитет новорождённого).

Таблица 20-3. Состав (на 100 мл) женского молозива и молока, коровьего молока [2]

Компоненты	Молозиво	Женское молоко	Коровье молоко
Белок (г)	2,7	0,9	3,3
Казеин (% белка)	44	44	82
Жиры (г)	2,9	4,5	3,7
Лактоза (г)	5,7	7,1	4,8
Пищевая ценность (ккал)	54	70	69
Кальций (мг)	31	33	125
Железо (мкг)	10	50	50
Фосфор (мг)	14	15	96
Клетки (макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты)	$7–8\times10^6$	$1–2\times10^6$	–

✧ **Состав женского молока**. Молоко состоит более чем из ста компонентов. В основном это жировая эмульсия в жидкой фазе, изотоничная по отношению к плазме. Зрелое молоко человека содержит 3–5% жира, до 1% белка, 7% лактозы, 0,2% неорганических веществ и даёт 60–75 ккал на 100 мл.

Основной класс липидов женского молока — триглицериды, среди них преобладают пальмитиновая и олеиновая кислота. Главные белки молока — казеин, α-лактоальбумин, лактоферрин, иммуноглобулин А, лизоцим и альбумин. Казеин и α-лактоальбумин — специфические белки молока. α-Лактоальбумин — часть ферментного комплекса лактозосинтетазы. Свободные аминокислоты, мочевина, креатинин, креатин также содержатся в молоке. Лактоза — основной углевод молока. Группа неорганических веществ молока включает натрий, калий, кальций, магний, фосфор и хлор. В составе женского молока обнаружено большое количество пептидных гормонов, включая эпидермальный фактор роста, ТФР-α, соматостатин и инсулиноподобные факторы роста 1 и 2.

- **Образование молока**. Разные компоненты молока образуются различными путями.
  - ✧ **Экзоцитоз секреторных пузырьков**. Лактоальбумин, казеин и другие белки синтезируются в шероховатой эндоплазматической сети и вместе с Ca^{2+} и фосфатами поступают в цистерны комплекса Гольджи. В этом комплексе лактозосинтетаза катализирует образование лактозы. Эти компоненты молока оказываются в образующихся в комплексе Гольджи секреторных пузырьках, вода входит в пузырьки путём осмоса благодаря наличию в них лактозы, служащей осмотически активным сахаром. В конечном счёте содержимое секреторных пузырьков секретируется в просвет альвеол.
  - ✧ **Трансклеточный транспорт одновалентных катионов и воды**. Вода проходит через клетку по градиенту концентрации лактозы (~200 мМ), в то время как ионы следуют по электрохимическому градиенту.
  - ✧ **Иммуноглобулины** (преимущественно IgA) входят в клетку путём опосредованного рецепторами эндоцитоза: связывание Ig с собственным рецептором, погружение этого комплекса в цитоплазму, транспорт в комплекс Гольджи или к верхушечной мембране клетки, выход в просвет альвеолы.
  - ✧ **Липиды**. Короткоцепочечные жирные кислоты синтезируются в гладком эндоплазматическом ретикулуме, длинноцепочечные жирные кислоты поступают в секреторные клетки из межклеточного пространства. Жирные кислоты

формируют внутриклеточные капельки, высвобождаемые через апикальную часть клетки в просвет альвеолы.

✧ **Межклеточный путь.** Различные клетки, некоторые ионы и часть воды поступают в просвет альвеол, минуя секреторные клетки (по межклеточным пространствам).

Нейроэндокринная регуляция лактации

Во время кормления ребёнка раздражение чувствительных нервных окончаний соска молочной железы при сосании передаётся в ЦНС по восходящим путям (рис. 20-14) нейронам ядра одиночного пути (*nucleus tractus solitarii*), содержащим активин, и далее — крупноклеточной части супраоптического и паравентрикулярного ядра. Эта афферентная импульсация в сочетании с нисходящими влияниями со стороны высших отделов головного мозга в конечном счёте достигает гипоталамуса и обусловливает различные нейроэндокринные эффекты — изменяет режим секре-

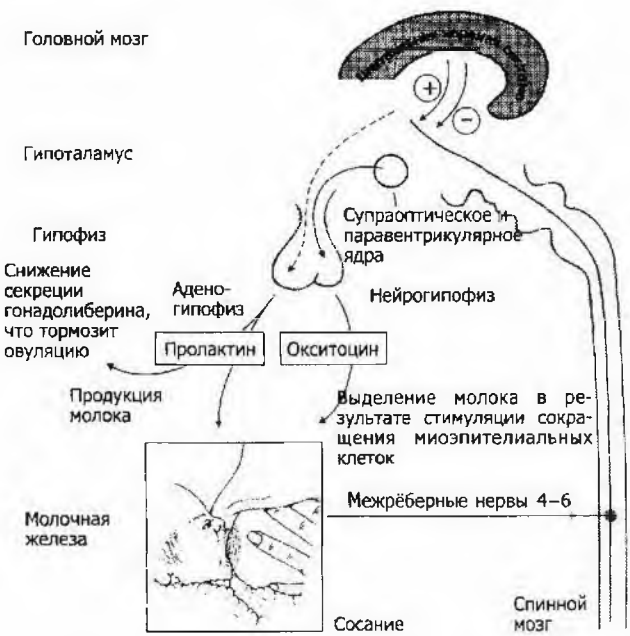


Рис. 20-14. Нейроэндокринные рефлексы, инициируемые сосанием груди.

ции пролактина, окситоцина и гонадолиберина, что определяет и лактацию, и функцию яичников (овариальный цикл).

- **Пролактин**. В нейросекреторных нейронах дугового ядра (*n. arcuatus*) афферентная импульсация подавляет секрецию дофамина. Поскольку дофамин в аденогипофизе блокирует секрецию пролактина, угнетение секреции дофамина *увеличивает секрецию* пролактина. Таким образом, кормление приводит к резкому, но кратковременному возрастанию секреции пролактина. Этот транзиторный всплеск секреции пролактина способствует образованию молока для следующего кормления.
  - ✧ У кормящих грудью женщин концентрация пролактина остаётся повышенной в течение 4–6 нед после родов, после чего уровень пролактина уменьшается до показателей, характерных для небеременных женщин. Приблизительно в течение 2 мес после родов сосание ребёнка вызывает всплески секреции пролактина, но этот рефлекс неуклонно затухает даже в том случае, если ежедневная секреция молока превышает 1 л.
  - ✧ Курение ингибирует выброс пролактина, что вызывает снижение секреции молока.
- **Окситоцин**. Афферентная импульсация к паравентрикулярному (*n. paraventricularis*) и супраоптическому (*n. supraopticus*) ядрам гипоталамуса *стимулирует синтез, транспорт и секрецию* окситоцина. Под влиянием окситоцина сокращаются миоэпителиальные клетки секреторных отделов молочной железы, и это способствует продвижению молока в выводные протоки. У кормящих матерей спонтанно окситоцин секретируется также во время игры с ребёнком или при его плаче.
- **Гонадолиберин**. В нейронах дугового ядра (*n. arcuatus*) афферентная импульсация *подавляет* синтез и секрецию гонадолиберина. В результате ингибируется секреция ФСГ и лютропина, т.е. блокируется овариальный цикл. Другими словами, лактация предупреждает овуляцию и нормальный менструальный цикл. Если же родильница не сама вскармливает ребёнка, овариально-менструальный цикл восстанавливается примерно через 10 нед.

ФИЗИОЛОГИЯ НОВОРОЖДЁННОГО

Период новорождённости (неонатальный период) продолжается 4 нед. В течение этого периода организм новорождённого адаптируется к условиям самостоятельного существования. Адаптация касается всех органов и систем, но в наибольшей степени относится к перестройке кровообращения, началу функционирования органов дыхания и ЖКТ, к необходимости гомеостатического поддержания таких жизненно важных функций, как постоянство температуры тела, кислотно-щелочное равновесие (КЩР) и другие параметры гомеостаза, ранее обеспечивавшиеся плацентой (например, функции почек, печени, иммунной системы).

Дыхание

- **Начало дыхания**. Ребёнок начинает дышать в первые секунды после рождения. Стимулом к активации дыхательной системы является гипоксия (мощный активатор дыхательного центра) во время родов и внезапное охлаждение тела (лица при большинстве родов, происходящих при головном предлежании). Нормальное дыхание устанавливается в течение 1 мин. Новорождённый способен выдержать не более 9 мин без дыхания, прежде чем возникнут необратимые повреждения мозга.
- **Расправление лёгких**. Поверхностное натяжение наполненных жидкостью лёгких держит альвеолы в спавшемся состоянии. Для преодоления этого поверхностного натяжения и открытия альвеол требуется в момент вдоха приблизительно 25 мм рт.ст. отрицательного давления в лёгких. У новорождённого мощные первые вдохи создают отрицательное внутриплевральное давление (более −60 мм рт.ст.). После расправления альвеол дыхание становится более эффективным при умеренной интенсивности дыхательных движений.
- **Лёгочный кровоток** (см. рис. 20-5 и 20-15). В результате расправления лёгких сосудистое сопротивление в них падает, а лёгочный кровоток усиливается. По этим причинам давление в левом предсердии начинает превышать давление в правом, вследствие чего закрывается овальное окно. Одновременно сужается артериальный проток, венозный проток и пупочная вена. Они прекращают функционировать и превращаются в артериальную, венозную и круглую связку печени соответ-

ственно, а внутрибрюшные части пупочных артерий становятся латеральными пупочными связками.

- **Газы крови**. Высокий уровень основного обмена и незрелость нервной регуляции дыхания обусловливают значительные колебания содержания газов в крови в течение первой недели жизни.

Система кровообращения

После рождения происходят значительные изменения кровообращения (рис. 20-15).

- **Реконструкция сосудистой системы** происходит, во-первых, вследствие потери плаценты и, во-вторых, в связи с началом самостоятельного дыхания и резким падением лёгочного сосудистого сопротивления при одновременном увеличении общего сосудистого сопротивления. Пупочные сосуды, артериовенозный проток, овальное отверстие и венозный проток закрываются (сначала функционально, затем анатомически) в первые минуты после рождения. Дистальные участки пупочных артерий атрофируются в течение 3–4 дней после рождения и превращаются в пупочные связки, а из пупочной вены образуется круглая связка печени. Венозный проток функционально закрывается в течение 10–90 ч после рождения, хотя анатомическое закрытие с формированием венозной связки происходит только ко 2–3-й неделе жизни.
- **Общее сопротивление сосудистой системы** новорождённого из-за утраты плацентарного кровообращения с очень низким сопротивлением удваивается, что приводит к увеличению давления в аорте, левом желудочке и левом предсердии.
- **Объём крови** новорождённого составляет около 300 мл при АД 70/50 мм рт.ст. Если младенец после рождения останется прикреплённым к плаценте на несколько минут, то в его кровеносную систему дополнительно поступит около 75 мл крови (25% объёма). Такая перегрузка кровью может вызвать подъём давления в левом предсердии и привести к переполнению сосудов лёгкого кровью с последующим развитием отёка лёгких.
- **Сопротивление в лёгочных сосудах** пятикратно уменьшается из-за расширения лёгких, вызванного первым вдохом, вследствие чего понижается давление в лёгочной артерии, правом желудочке и правом предсердии.

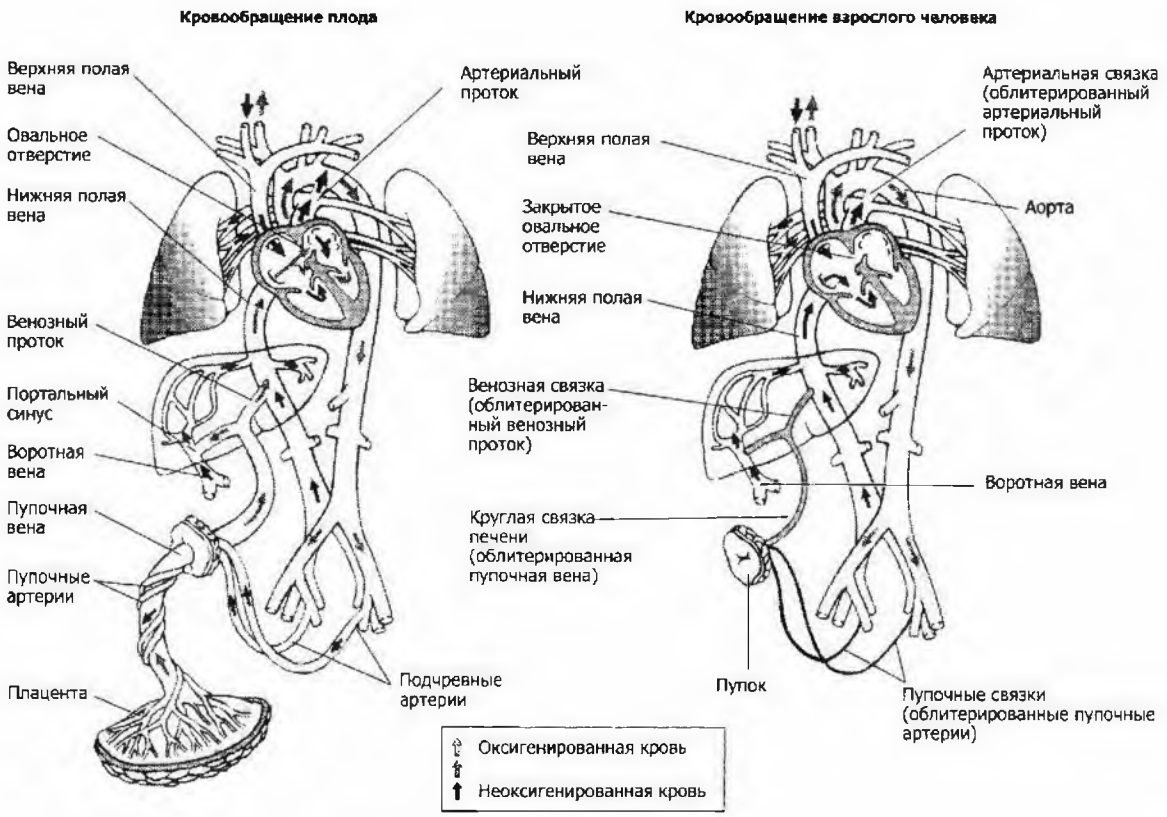


Рис. 20-15. Кровообращение плода и взрослого [13].

Почка новорождённого. У новорождённого почка имеет выраженный дольчатый вид. Дольчатость в дальнейшем исчезает в результате роста, но не формирования *de novo* нефронов (нефронотенез завершается к 36-й неделе развития, к этому сроку в каждой почке содержится около 1 млн нефронов). Практически любой аспект функционирования почек при рождении имеет серьёзные ограничения. Чем более недоношен младенец, тем тяжелее и дольше проявляются эти ограничения.

- **Водный баланс**. На 1 кг массы тела новорождённого приходится в 7 раз больше жидкости, чем у взрослого человека, а скорость метаболизма новорождённого в 2 раза выше, чем у взрослого. Эти факторы осложняют регуляцию водного баланса, содержания электролитов, pH и коллоидно-осмотического давления.
- **Клубочковая фильтрация**. При рождении скорость клубочковой фильтрации крайне низка — около 20–30 мл/1,73 м²/мин; она удваивается к двухнедельному возрасту и достигает уровня взрослых примерно к году или к двум годам жизни (115–125 мл/мин).
- **Реабсорбция натрия**. Почки новорождённого не способны к адекватному выделению Na^+, что происходит из-за относительной нечувствительности дистального отдела нефрона к альдостерону. Этим также объясняется неполноценность выделения K^+ и H^+ у новорождённых.
- **Способность к концентрации и разведению**. Почки новорождённого могут доводить концентрацию мочи до уровня 600–700 мОсм/кг (несколько больше половины нормального для взрослых уровня). Способность к разведению достаточна (до 50 мОсм/кг), хотя жидкость выделяется медленнее ввиду низкой скорости клубочковой фильтрации.
  - ✧ **Способность к концентрации мочи** определяют, измеряя осмоляльность мочи спустя 18–24 ч после того, как прекратится потребление жидкости, и повторно после введения 5 ЕД вазопрессина. При таких условиях у 90% здоровых людей осмоляльность мочи достигает 900 мОсм/кг (или удельного веса 1,023).
  - ✧ **Способность к разведению мочи** определяют, измеряя осмоляльность мочи и её объём спустя 5 ч после водной нагрузки из расчёта 20 мл/кг массы тела. У здоровых людей осмо-

лятельность мочи достигает 100 мОсм/кг (или удельного веса 1,003), а объём мочи превышает 80% водной нагрузки.

- **Закисление мочи**. Снижение реабсорбции гидрокарбоната и секреции ионов H^+ ограничивает способность почек к закислению мочи. В результате у новорождённых часто отмечают лёгкий метаболический ацидоз при уровне бикарбоната сыворотки 20–22 мЭкв/л.
  - ✧ **Способность к образованию кислой мочи**. pH мочи при голодании в норме ниже 5,5. Способность к образованию кислой мочи оценивают, вводя 100 мг хлорида аммония на 1 кг массы тела с целью уменьшить концентрацию бикарбоната плазмы ниже 20 мЭкв/л. При этих условиях моча в норме закисляется (т.е. pH мочи падает ниже 5,5).

Метаболизм

- **Масса тела и воды**. Новорождённый теряет до 10% массы тела (в основном за счёт воды) в течение первой недели жизни, но восстанавливает массу телу (тоже за счёт воды) примерно ко 2-й неделе. Вода составляет 75% массы тела (60% у взрослого мужчины, 50% у взрослой женщины). Скорость обмена воды у новорождённого в несколько раз выше, чем у взрослого, и составляет около 110 мл/кг. Такая особенность водного баланса важна с той точки зрения, что, если незначительно изменяется поступление и выведение воды из организма, могут возникнуть серьёзные последствия.
- **Скорость основного обмена** новорождённого (55 ккал/кг, через 7 дней — 100 ккал/кг) значительно выше, чем у взрослого (около 30 ккал/кг). По этой причине у новорождённого также выше сердечный выброс и лёгочная вентиляция.
- **Обмен углеводов**. К плоду глюкоза поступает из организма матери. Незадолго до рождения под влиянием глюкокортикоидов в печени и ряде других органов плода происходит накопление гликогена.
  - ✧ **Гликогенолиз**. Запасы гликогена в печени новорождённого истощаются примерно в течение первых 12 ч жизни. Именно глюкоза, поступающая в кровоток из печени, является основным энергетическим источником в первые десятки часов жизни. Глюкоза, расщепляемая в ходе гликогенолиза в скелетных мышцах и миокарде, расходуется в основном на нужды этих органов.

- ✧ **Глюкоза**. В первые сутки жизни новорождённого наблюдается гипогликемия (и гипоинсулинемия), но в дальнейшем содержание глюкозы и инсулина в плазме крови быстро достигает значений, характерных для взрослого. В эти же сроки в крови повышено содержание глюкагона и адреналина, необходимых для мобилизации глюкозы.

- **Жировой обмен**. На долю жира у новорождённого приходится около 500 г (примерно 15% массы тела). Происходящий сразу после рождения выброс адреналина из мозговой части надпочечников активирует гормончувствительную липазу в жировой ткани. Эта липаза расщепляет триглицериды, в результате чего в кровоток поступают глицерол (в печени служит субстратом для синтеза глюкозы — глюконеогенеза) и свободные жирные кислоты (метаболизируют в митохондриях с ежедневным освобождением 27 ккал/кг массы тела).

Теплопродукция

Потери тепла у новорождённого происходят преимущественно путём испарения воды с поверхности кожи. Несколько меньшее значение имеют потери вследствие излучения, проведения и конвекции. Развивающаяся вследствие потерь тепла гипотермия — серьёзная проблема новорождённости. Основной источник образования тепла у новорождённого — клетки бурого жира, в которых белок термогенин разобщает окислительное фосфорилирование.

- **Митохондрии** клеток бурого жира могут метаболизировать жирные кислоты с образованием тепла. При этом митохондрии в ответ на трийодтиронин (T_3) и увеличение концентрации Ca^{2+} в цитозоле усиленно захватывают воду и набухают, при этом усиливается разобщение окислительного фосфорилирования и происходит выделение тепла.

- **Термогенин** — протонный канал, встроенный во внутреннюю мембрану митохондрий. Термогенин не препятствует обратному току протонов (протоны предварительно транспортируются в межмембранное пространство митохондрий) в обход системы АТФ-синтетазы. Таким образом, энергия, генерируемая протонным током, не используется для синтеза АТФ, а рассеивается в виде тепла. Норадреналин из симпатического отдела вегетативной нервной системы и адреналин из мозговой части надпочечников усиливают экспрессию разобщающего белка и стимулируют теплопродукцию.

- **Холодовый стресс** приводит к выбросу адреналина из мозговой части надпочечников и ТТГ из аденогипофиза. ТТГ усиливает секрецию йодсодержаших гомонов щитовидной железы (T_4 и T_3). Адреналин в различных органах (в том числе и в клетках бурого жира) активирует фермент, превращающий T_4 в T_3, T_3 вызывает набухание митохондрий клеток бурого жира и сопутствующее разобщение окисления и фосфорилирования.

Питание и функции ЖКТ

Молозиво (первые несколько дней жизни), а далее материнское молоко полностью удовлетворяют метаболические потребности растущего организма, а ЖКТ плода к рождению практически готово именно к естественному вскармливанию. Более того, материнское молоко содержит факторы, способствующие заселению ЖКТ новорождённого молочнокислыми бактериями, которые предупреждают рост вирулентных штаммов *Escherichia coli*. В зависимости от достаточности и сбалансированности диеты кормящей женщины вскармливание ребёнка материнским молоком может продолжаться до 12 мес. Все вопросы, связанные с питанием ребёнка в эти сроки (в том числе прикорм, коровье молоко, искусственные смеси и т.д.), решает педиатр.

- ✧ У новорождённых (по сравнению с детьми более старшего возраста) наблюдается дефицит амилазы поджелудочной железы, поэтому ограничено расщепление крахмала.
- ✧ Жиры у новорождённых всасываются хуже, чем у детей старшего возраста, поэтому могут возникнуть проблемы, связанные с высоким содержанием жира в молоке и искусственных смесях.
- ✧ При недостаточной инсоляции матери или новорождённого может развиться дефицит витамина D.

Печень

Поскольку функции печени (в том числе конъюгирование билирубина, синтез белков, глюконеогенез) в течение первой недели жизни ещё не стабилизировались, может развиться ряд отклонений (физиологическая желтуха новорождённого, случаи гипогликемии и др.).

- ✧ В течение первой недели жизни между редкими кормлениями возможны случаи гипогликемии.
- ✧ Концентрация билирубина в крови в течение первых 3 дней жизни может быть увеличена, что приводит к развитию фи-

зиологической гипербилирубинемии (желтушность кожи и склер).

✧ Поскольку синтез белков плазмы крови в течение первой недели жизни ещё не достигла необходимых значений, не исключено развитие осложнений, связанных с дефицитом плазменных факторов свёртывания.

Иммунная система

Главную роль в защите плода и новорождённого от инфекций играют материнские АТ (пассивный иммунитет), так как плод синтезирует только IgM, а синтез других Ig (IgG, IgA, IgE), обеспечивающих активный иммунитет плода и новорождённого, даже к году жизни достигает только половины значений, характерных для детей более старшего возраста и взрослых.

- **IgG**. Кровь доношенного ребёнка при рождении содержит значительное количество материнских IgG, предупреждающих развитие большинства детских инфекций, в том числе дифтерии, кори, полиомиелита. Однако общее содержание IgG в крови новорождённого прогрессивно уменьшается и достигает минимума примерно к 3-му месяцу жизни. Позднее содержание IgG постепенно увеличивается, но крайне медленно.
  - ✧ Материнские АТ против Аг кори обеспечивают пассивный иммунитет примерно в течение 12 мес.
  - ✧ Материнские АТ против Аг коклюша не обеспечивают пассивного иммунитета уже после первого месяца жизни.
- **IgA**. Материнские молозиво и молоко содержат значительное количество секреторного IgA, что необходимо для защиты новорождённого от некоторых кишечных инфекций.
- **Обобщение главы**

Оплодотворение яйцеклетки происходит в фаллопиевой трубе (яйцевод). Прогестерон и эстроген, выделяемые яичниками, подготавливают яйцеводы и матку к поступлению в них развивающегося эмбриона.

Бластоцист входит в матку, оставляет окружающую его *zona pellucida* и имплантируется в стенку матки на 7-й день беременности.

Человеческий хорионический гонадотропин, продуцируемый трофобластическими клетками развивающегося эмбриона, активирует жёлтое тело, и оно продолжает вырабатывать прогестерон и эстрадиол, поддерживающие беременность.

Вскоре после внедрения эмбриона в стенку матки из эмбриональных и материнских клеток развивается плацента, которая становится главным органом, секретирующим стероидные гормоны во время беременности.

Основные гормоны, выделяемые плодом и плацентой, — прогестерон, эстрадиол, эстриол, человеческий хорионический гонадотропин и человеческий плацентарный лактоген. Повышенный уровень эстриола свидетельствует о благополучии плода, в то время как низкие значения могут указывать на стрессовое состояние. Человеческий плацентарный лактоген необходим для подготовки молочных желёз к лактации.

Беременная женщина становится инсулинрезистентной во второй половине беременности. Это способствует поддержанию высокого уровня материнской глюкозы в крови и использованию её для нормального развития плода.

Сильные сокращения матки, индуцированные окситоцином, свидетельствуют о завершении беременности. Эстрогены, релаксин и простагландины вовлекаются в размягчение и расширение шейки матки, что позволит плоду покинуть матку.

Образование молока происходит под воздействием пролактина, инсулина и глюкокортикоидов. Лактация обеспечивается пролактином и многими другими гормонами.

Выделение молока — процесс высвобождения молока из запасов. Окситоцин вызывает сокращение миоэпителиальных клеток, окружающих альвеолы, что способствует выведению молока в протоки.

Лактация связана с подавлением менструального цикла и отсутствием овуляции в результате тормозящего действия пролактина на выделение гонадотропин-рилизинг-гормона и гипоталамо-гипофизарную овариальную систему.

Гипоталамо-гипофизарная система активируется в конце препубертатного периода в результате того, что возрастает частота и амплитуда пульсовых выбросов гонадотропин-рилизинг-гормона, усиливается секреция лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов.

Глава 21

МЕТАБОЛИЗМ И ТЕРМОРЕГУЛЯЦИЯ

Живые организмы — термодинамически *полуоткрытая система* — находятся в постоянной связи с окружающей средой. Эта связь осуществляется в процессе обмена веществ и энергии.

Обмен веществ

Обмен веществ (рис. 21-1, А) включает три этапа: поступление веществ в организм (дыхание и питание), метаболизм (катаболизм и анаболизм) и выделение конечных продуктов из организма.

- **Катаболизм** — процесс расщепления органических молекул до конечных продуктов. Конечные продукты превращений органических веществ — CO_2, H_2O и мочевина. В процессы катаболизма включаются метаболиты, образующиеся как при пищеварении, так и при распаде структурно-функциональных компонентов клеток. Реакции катаболизма сопровождаются выделением энергии (*экзергонические реакции*).
- **Анаболизм** объединяет биосинтетические процессы, когда строительные блоки соединяются в сложные макромолекулы. В анаболических реакциях используется энергия, освобождающаяся при катаболизме (*эндергонические реакции*).
- **Интенсивность метаболизма**. На интенсивность метаболизма влияют:
  - ✧ мышечная работа (↑);
  - ✧ недавнее употребление пищи (↑);
  - ✧ высокая и низкая температура окружающей среды (↑);
  - ✧ рост, масса и площадь поверхности тела (↑);
  - ✧ пол (↑ у мужчин);
  - ✧ эмоциональное состояние (↑ или ↓);
  - ✧ возраст (↓ после 30 лет жизни);

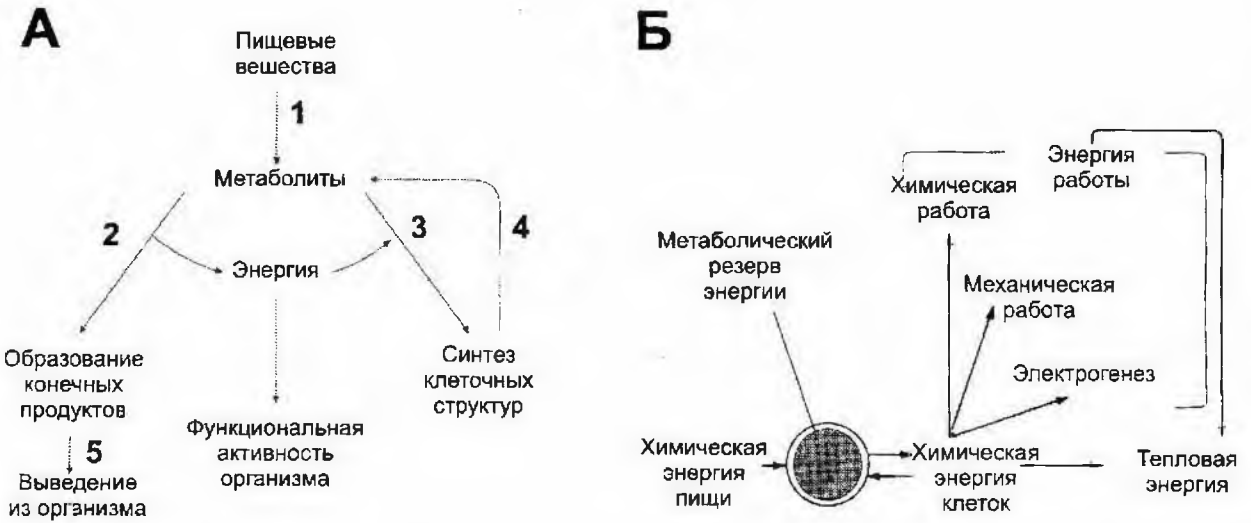


Рис. 21-1. Общая схема обмена веществ и энергии (А). Биологические превращения энергии (Б). 1 — пищеварение; 2 — катаболизм; 3 — анаболизм; 4 — распад структурно-функциональных компонентов клеток; 5 — выведение из организма [9].

- ✧ температура тела (прямо пропорционально ↑ или ↓);
- ✧ йодсодержащие гормоны щитовидной железы и адреналин (↑).

Баланс энергии

В организме насчитывается пять форм энергии: химическая, механическая, осмотическая, электрическая и тепловая. Клетки тела способны использовать энергию только из одного источника — химическую энергию, выделяющуюся при экзергонических реакциях. Химическая энергия организма может превращаться во все другие формы энергии (рис. 21-1, Б).

- В соответствии с первым законом термодинамики энергия не может возникать из ничего и исчезать бесследно. Этот закон применим к живым системам в том смысле, что энергия, получаемая организмом, должна быть сопоставима с энергией, выделяемой им. Взаимоотношения между компонентами, которые вовлекаются в баланс между получаемой и затраченной энергией, можно представить уравнением:

Химическая энергия пищи = Тепловая энергия + Энергия работы (затраты на физическую активность) ± Химический запас энергии.

- **Стандартная единица энергии** в Международной системе единиц (СИ) — джоуль (Дж, размерность — $м^2 \times кг \times с^{-2}$), но издавна применяется и не входящая в СИ единица тепловой энергии — калория (кал), а в физиологии и медицине — килокалория (ккал). Калорию определяют как количество тепла, необходимое для нагрева 1 г воды на 1 градус Цельсия (1 калория = 4,187 Дж).
- **Калориметрия**
  - ✧ **Прямая калориметрия** — непосредственное измерение тепла, выделяемого при сжигании пищевых веществ в специальных калориметрах (калориметрическая бомба), или тепла, выделяемого за определённый промежуток времени живыми организмами, помещёнными в сложное калориметрическое устройство.
  - ✧ **Калорическая величина** основных компонентов пищи, измеренная в калориметрической бомбе, в расчёте на 1 г вещества составляет для углеводов 4,1 ккал/г, для белков — 5,3 ккал/г, для жиров — 9,3 ккал/г.

В организме при окислении углеводов и жиров образуется такое же количество энергии, как и при сжигании в калориметрической бомбе. При окислении белков образуется не 5,3 ккал/г, а только 4,1 ккал/г, так как в организме белки окисляются лишь частично. Кроме воды и углекислого газа конечным продуктом обмена белков является мочевина, которая содержит значительное количество энергии.

- **Непрямая калориметрия**. Количество выделенной энергии можно подсчитать, измерив количество конечных продуктов окисления в организме (H_2O и CO_2) и конечных продуктов белкового катаболизма или измерив потребляемый кислород при помощи спирографа и специального аппарата, называемого «метаболической тележкой». Данное устройство можно использовать у постели больного и подключать поочерёдно с вентиляционной трубкой для измерения газообмена в лёгких. Этот способ называется непрямой калориметрией.
- **Дыхательный коэффициент** (ДК) — соотношение объёма выделяемого CO_2 и объёма потребляемого O_2 в единицу времени. ДК можно рассчитать для реакций вне организма, для отдельного органа или ткани и целого организма. В состоянии физического покоя ДК для углеводов составляет 1,0, для жиров — 0,70, для белков — 0,80. Эти результаты определяются тем, что водород и кислород находятся в углеводах в одинаковых соотношениях к образуемой воде, а в различных жирах требуется дополнительное количество O_2 для образования воды.

Основной обмен

Интенсивность метаболизма, определяемую в стандартных условиях: лёжа, в комфортных условиях температуры (18–20 °С), через 12–14 ч после приёма пищи, — называют основным обменом.

- Основной обмен у мужчины среднего возраста массой 75 кг колеблется в пределах 1800–2000 ккал в день. У женщины основной обмен примерно на 10% ниже, чем у мужчины. Величина основного обмена в пересчёте на 1 кг массы тела у детей выше, чем у взрослых. С возрастом основной обмен понижается.
- Основной обмен коррелирует с площадью поверхности тела, что позволяет производить ориентировочные расчёты вы-

свобождения энергии в организме. Взаимоотношения между массой, ростом и поверхностью тела человека выражаются следующей формулой:

$$S = 0{,}007184 \times W^{0.425} \times H^{0.725},$$

где S — площадь поверхности тела в м^2, W — масса тела в кг, H — рост в см.

- Тревога и напряжение усиливают основной обмен за счёт увеличения секреции адреналина и повышения тонуса мышц. Апатия, депрессия приводят к уменьшению основного обмена. С повышением температуры тела основной обмен усиливается в среднем на 14% на каждый градус по Цельсию.

Промежуточный метаболизм

Конечные продукты пищеварения: аминокислоты, производные жиров и гексозы (глюкоза, фруктоза, галактоза) — абсорбируются и метаболизируются различными путями.

- **Общий план метаболизма**. Короткие цепочки фрагментов гексоз, аминокислот и продуктов жирового катаболизма из общего метаболического пула могут синтезироваться или поступать в цикл лимонной кислоты в процессе сортировки в конечном общем пути катаболизма, где они расщепляются до атомов водорода и CO_2. Атомы водорода, окисляясь, образуют воду в цепи флавопротеиновых и цитохромных ферментов.
- **Макроэргические соединения**. Большая часть энергии, выделяемой при катаболизме, идёт на образование связей между фосфорной кислотой и некоторыми органическими веществами. При гидролизе этих связей выделяется много энергии (10—12 ккал/моль). Соединения с такими связями называются высокоэнергетическими (макроэргическими). Не все органические фосфаты принадлежат к этому классу. Многие вещества (например, глюкозо-6-фосфат) выделяют при гидролизе не более 2—3 ккал/моль.
  - ✧ **АТФ**. Наиболее важным высокоэнергетическим фосфатом является АТФ. При гидролизе АТФ и превращении её в АДФ выделяемая энергия используется для таких процессов, как мышечное сокращение, активный транспорт, а также для синтеза многих химических соединений.
  - ✧ **Креатинфосфат**. Энергетически богатое соединение креатинфосфат содержится в мышечных клетках. Ряд фосфо-

рилированных соединений, производных пиримидиновых и пуриновых оснований, выполняющих функцию донора энергии, включает гуанозинтрифосфат, цитидинтрифосфат, уридинтрифосфат, инозитолтрифосфат.

✧ **Ацетилкоэнзим А** — высокоэнергетическое соединение, содержащее аденин, рибозу, пантотеновую кислоту и тиоэтаноламин. Образование одной молекулы ацетилкоэнзима А эквивалентно образованию молекулы АТФ.

- **Биологическое окисление.** Окисление — соединение вещества с O_2, потеря водорода или электронов. Биологическое окисление катализируют ферменты. Кофакторы или коферменты — дополнительные вещества, выполняющие роль переносчиков продуктов реакции. Многие коферменты акцептируют водород. Одной из наиболее общих реакций биологического окисления является реакция удаления водорода. Водород переносится во флавопротеин-цитохромную систему, соединяется с O_2 и превращается в воду.
- **Окислительное фосфорилирование.** Образование АТФ связано с окислением посредством флавопротеин-цитохромной системы и носит название окислительного фосфорилирования. Окислительное фосфорилирование — хемоосмотический процесс, вовлекающий перенос протонов через мембрану митохондрий. Мембранная АТФ-синтаза превращает АДФ и неорганический фосфат в АТФ. Фосфорилирование зависит от адекватного поступления АДФ и находится под контролем механизма обратной связи. Чем быстрее используется АТФ в тканях, тем больше накапливается АДФ и, соответственно, увеличивается скорость окислительного фосфорилирования.
- **Разобщение дыхания и фосфорилирования.** Некоторые химические вещества (протонофоры) могут переносить протоны или другие ионы (ионофоры) из межмембранного пространства через мембрану в матрикс, минуя протонные каналы АТФ-синтетазы. В результате этого исчезает электрохимический потенциал и прекращается синтез АТФ. Это явление называют разобщением дыхания и фосфорилирования. В результате разобщения количество АТФ уменьшается, а АДФ увеличивается. Примерами разобщителей могут быть некоторые ЛС (например, антикоагулянт дикумарол) или метаболиты (например, билирубин и тироксин).

ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Обмен углеводов

В пищеварительном тракте конечными продуктами переваривания углеводов являются глюкоза, фруктоза и галактоза. Основной углевод, циркулирующий в крови, — глюкоза [нормальный уровень глюкозы в плазме венозной крови 70–110 мг% (3,9–6,1 ммоль/л), артериальной крови — на 15–20 мг% выше].

- **Транспорт глюкозы через клеточную мембрану**. Глюкоза присоединяется к белкам-переносчикам, которые транспортируют глюкозу через клеточную мембрану внутрь клетки посредством облегчённой диффузии. Главный активатор трансмембранного переноса глюкозы — инсулин. Количество глюкозы, которое может поступить в клетки без инсулина (за исключением печени и мозга), слишком мало, чтобы обеспечить энергией нормальный уровень метаболизма. Под влиянием инсулина скорость и количество глюкозы, транспортируемой через клеточные мембраны, значительно возрастают.
- **Фосфорилирование глюкозы**. Поступившая в клетки глюкоза фосфорилируется ферментом глюкокиназой. Фосфорилирование глюкозы — процесс необратимый, за исключением клеток печени, эпителия почечных трубочек и эпителиальных клеток кишечника. В этих клетках имеется специальный фермент фосфатаза, способная реверсировать реакцию фосфорилирования. Следовательно, в большинстве клеток глюкоза не может диффундировать наружу.
- **Накопление гликогена и гликогенолиз**. После поступления в клетки глюкоза сразу же используется для образования энергии или накапливается в виде гликогена (большой полимер из молекул глюкозы). Все клетки тела способны запасать некоторое количество гликогена, но только гепатоциты, скелетные мышечные волокна и кардиомиоциты могут депонировать большие запасы гликогена. Крупные гликогеновые молекулы преципитируются в форме плотных гранул. Процесс образования гликогена — *гликогенез*. *Гликогенолиз* — процесс расщепления гликогена с образованием глюкозы. Гликогенолиз — не реверсия гликогенеза, так как отщепление молекулы глюкозы от гликогена осуществляется ферментом фосфорилазой. В состоянии покоя этот фермент находится в неакти-

вированном состоянии. Активация фосфорилазы происходит под влиянием адреналина и глюкагона.

- **Выделение энергии из глюкозы**. При полном окислении одной молекулы глюкозы выделяется 686 000 калорий энергии, и только 12 000 калорий необходимо для образования одной молекулы АТФ. Однако клетки содержат много ферментов, которые вызывают постепенное расщепление молекулы глюкозы на ряде последовательных этапов. Энергия в процессе утилизации глюкозы выделяется небольшими порциями в форме одной молекулы АТФ за один период. В итоге из каждой молекулы глюкозы может образоваться 38 молекул АТФ, из них две в ходе гликолиза, две в цикле лимонной кислоты и 34 при окислительном фосфорилировании. Таким образом, из общего количества энергии в 686 000 калорий, которая может выделиться при полном окисления молекулы глюкозы, 456 000 калорий депонируется в форме АТФ, т.е. общее количество энергии, используемой на нужды организма, составляет 66%. Остающиеся 34% переходят в тепло.
- **Регуляция расщепления глюкозы**. Гликолиз и окислительное фосфорилирование — процессы регулируемые. Оба процесса постоянно контролируются в соответствии с потребностями клеток в АТФ. Этот контроль имеет отношение к механизмам обратной связи между концентрациями АТФ и АДФ. Одним из элементов контроля энергии является ингибирующее влияние АТФ на ферментативные процессы, протекающие на начальных этапах гликолиза. Излишки АТФ останавливают гликолиз с последующим торможением углеводного метаболизма. АДФ же, напротив, повышает активность гликолитических процессов. Как только АТФ используется тканями, ингибирующее влияние АТФ на ферменты гликолиза уменьшается. Одновременно с этим возрастает активность ферментов вследствие формирования АДФ. Когда клеточные запасы АТФ вновь переполняются, ферментативные процессы замедляются.
- **Глюконеогенез**. Когда запасы углеводов в организме становятся ниже нормального уровня, умеренное количество глюкозы может образовываться из аминокислот и из глицериновой части жиров в процессе глюконеогенеза. Приблизительно 60% аминокислот в белках организма может легко превращаться в

углеводы. Низкий уровень углеводов в клетках и уменьшение содержания глюкозы в крови — главные стимулы к увеличению интенсивности глюконеогенеза.

Обмен жиров

К липидам относятся нейтральные жиры (триглицериды), фосфолипиды и холестерин. Химическая основа большей части липидов —жирные кислоты — длинные цепи гидрокарбоновых органических кислот. Три жирные кислоты (стеариновая, пальмитиновая и олеиновая) обязательно входят в состав триглицеридов. Холестерин не содержит жирных кислот, но его стероидное ядро образовано из продуктов расщепления жирных кислот, и холестерин по своим физическим и химическим свойствам напоминает другие липидные вещества. Триглицериды используются в организме для обеспечения энергией различных метаболических процессов. Жиры обладают максимальной энергетической плотностью, давая наибольшее количество калорий в пересчёте на массу. Некоторые липиды (особенно холестерин, фосфолипиды и продукты распада этих веществ) участвуют в различных внутриклеточных функциях.

- **Транспорт липидов**. Практически все жиры, поступающие с пищей, абсорбируются в лимфу в форме хиломикронов — мельчайших жировых частиц, заключённых в жировую оболочку. Хиломикроны поступают в грудной проток и оттуда в венозную кровь. Хиломикроны удаляются из плазмы, когда они проходят по капиллярам жировой ткани и печени. Мембраны гепатоцитов и жировых клеток содержат липопротеиновую липазу. Этот фермент расщепляет триглицериды хиломикронов на жирные кислоты и глицерин. Жирные кислоты немедленно диффундируют в клетки, где вновь ресинтезируются в триглицериды. Для того чтобы жир, запасённый в жировых клетках, мог своевременно использоваться в организме, он должен поступить в другие ткани в виде свободных жирных кислот. Покидая жировые клетки, жирные кислоты в плазме крови ионизируются и образуют соединения с альбумином. Жирные кислоты, прикреплённые к белкам таким способом, называются свободными жирными кислотами.
- **Липопротеины**. В печени образуются липопротеины — частицы значительно меньшего размера, чем хиломикроны, но

имеющие тот же состав. Липопротеины содержат смесь триглицеридов, фосфолипидов, холестерина и белков. Различают три класса липопротеинов:

- ✧ липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), содержащие высокую концентрацию триглицеридов и умеренную концентрацию фосфолипидов и холестерина;
- ✧ липопротеины низкой плотности (ЛПНП), содержащие немного триглицеридов и очень много холестерина;
- ✧ липопротеины высокой плотности (ЛПВП), содержащие 50% белков с небольшим содержанием липидов.

Основная функция липопротеинов — транспорт липидов в различные ткани организма. Триглицериды синтезируются в печени главным образом из углеводов и доставляются в жировую и другие ткани в форме ЛПОНП. ЛПНП образуются из остатков ЛПОНП, когда ЛПОНП передадут основную массу триглицеридов в жировую ткань, оставив большие концентрации холестерина и фосфолипидов в ЛПНП. ЛПВП транспортируют холестерин из периферических тканей в печень. Этот тип липопротеинов играет очень важную роль в предотвращении развития атеросклероза.

- **Депонирование жиров.** Большое количество жиров накапливается в жировой ткани. Первая функция жировой ткани — накопление триглицеридов для энергетических нужд организма. Вторая функция жировой ткани — обеспечение теплоизоляции тела. Адипоциты жировой ткани способны запасать почти чистые триглицериды в количестве 80—95% их объёма. В жировой ткани имеется большое количество липаз. Некоторые из этих ферментов катализируют расщепление триглицеридов, поступивших из хиломикронов и других липопротеинов. Другие липазы активируются гормонами и вызывают расщепление триглицеридов в жировых клетках, приводя к выделению свободных жирных кислот. Поскольку жирные кислоты обмениваются очень быстро, триглицериды в жировых клетках обновляются через каждые 2—3 нед, делая жировую ткань очень динамичной.
- **Печень и жировой обмен.** Печень содержит много триглицеридов, фосфолипидов и холестерина. Во время голодания большое количество триглицеридов извлекается из жировой ткани и поступает в печень, где подвергается процессам расщепления. В норме количество триглицеридов в печени определяет-

ся скоростью использования липидов для продукции энергии. Функции печени в жировом обмене многозначны. Печень осуществляет:

- ✧ преобразование жирных кислот в небольшие соединения, пригодные для образования энергии;
- ✧ синтез триглицеридов из углеводов и белков;
- ✧ синтез холестерина, фосфолипидов и других соединений из жирных кислот.

- **Использование триглицеридов для образования энергии**. Первой стадией использования триглицеридов для энергии является гидролиз триглицеридов на жирные кислоты и глицерин. Жирные кислоты и глицерин доставляются в ткани, где они окисляются, выделяя энергию. Почти все клетки организма, исключая ткань мозга, могут использовать жирные кислоты в качестве источника энергии практически в неизменённом виде. В клетках происходит транспорт жирных кислот в митохондрии с помощью вещества — переносчика карнитина. Проникнув в митохондрии, жирные кислоты отсоединяются от переносчика, расщепляются и окисляются.
- **Гормональная регуляция жирового обмена.** На процессы утилизации жира воздействует несколько гормонов.
  - ✧ **Адреналин и норадреналин** усиливают утилизацию жира во время интенсивной мышечной работы. Эти гормоны активируют гормончувствительные триглицеридные липазы, находящиеся в жировых клетках. Происходит быстрое расщепление триглицеридов и высвобождение жирных кислот. Различного рода стрессорные факторы, возбуждающие симпатическую систему, оказывают аналогичное воздействие.
  - ✧ **Кортикотропин** (АКТГ), выделяемый передней долей гипофиза в ответ на стресс, стимулирует секрецию в корковом слое надпочечников глюкокортикоидов (кортизол). Кортизол и кортикотропин активируют гормончувствительную триглицеридную липазу, которая увеличивает выход жиров из жировой ткани.
  - ✧ **Гормон роста** действует подобно действию АКТГ и кортизола, но его эффект выражен в меньшей степени.
  - ✧ **Снижение концентрации инсулина** активирует гормончувствительную липазу и обусловливает мобилизацию жирных кислот.

✧ **Гормоны щитовидной железы** вызывают быстрое высвобождение жирных кислот.

- **Фосфолипиды**. Различают три основных типа фосфолипидов: лецитины, кефалины и сфингомиелины. Фосфолипиды участвуют в образовании структурных элементов (главным образом мембран) и входят в состав липопротеинов крови. Тромбопластин — вещество, необходимое для свёртывания крови, состоит из кефалинов. В нервной системе находится большое количество сфингомиелинов. Эти вещества действуют как изоляторы в миелиновой оболочке, окружающей нервные волокна.
- **Холестерин** входит в состав пищевых продуктов, в ЖКТ он всасывается и поступает в лимфу. Дополнительно к экзогенному холестерину, который каждый день абсорбируется из ЖКТ, большое количество эндогенного холестерина образуется в клетках. Эндогенный холестерин, циркулирующий в форме липопротеинов плазмы, образуется в печени. Холестерин входит в состав клеточных мембран. До 80% всего холестерина превращается в печени в холевую кислоту, которая, соединяясь с другими веществами, образует желчные соли, которые способствуют пищеварению и абсорбции жиров. Холестерин используется в синтезе гормонов коркового слоя надпочечников (минерало- и глюкокортикоиды), яичника (эстроген и прогестерон), яичек (тестостерон).

Обмен белков

Три четверти плотной массы тела составляют белки. Более 20 аминокислот входят в состав белков. Аминокислоты агрегируются в длинные цепочки посредством пептидных связей. Сложные белковые молекулы могут иметь до 100 000 аминокислот. Некоторые белковые молекулы состоят из нескольких пептидных цепей, соединённых между собой водородными связями, электростатическими силами или сульфгидрильными, фенольными и другими группами.

- **Заменимые и незаменимые аминокислоты**. 10 из 20 аминокислот, существующих в организме, могут синтезироваться в клетках. Другие десять аминокислот не могут синтезироваться, они должны поступать в организм с пищей. Эта группа не-

заменимых аминокислот включает аргинин, валин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин.

- **Транспорт и депонирование аминокислот**. Конечным продуктом переваривания белков в ЖКТ являются аминокислоты. Нормальное содержание аминокислот в крови составляет от 35 до 65 мг%. Аминокислоты, находящиеся в крови, поступают в клетки в течение 5—10 мин (рис. 21-2). Молекулы аминокислот транспортируются через мембрану клеток посредством активного транспорта или облегчённой диффузии. Сразу же после проникновения в клетку аминокислоты под влиянием внутриклеточных ферментов объединяются в клеточные белки, и поэтому концентрация свободных аминокислот в клетке низка. Многие внутриклеточные белки могут быстро превращаться в аминокислоты под влиянием лизосомальных пищеварительных ферментов и поступать обратно в кровь. Особое исключение из этого правила составляют белки хромосомного аппарата ядра и структурные белки (коллаген и сократительные белки). Эти белки не принимают участия в процессе обратимого превращения в аминокислоты. Если концентрация аминокислот в плазме становится ниже нормального уровня, то свободные аминокислоты выходят из клеток, пополняя их концентрацию в плазме. Одновременно внутриклеточные белки распадаются на аминокислоты. Каждый тип клеток име-

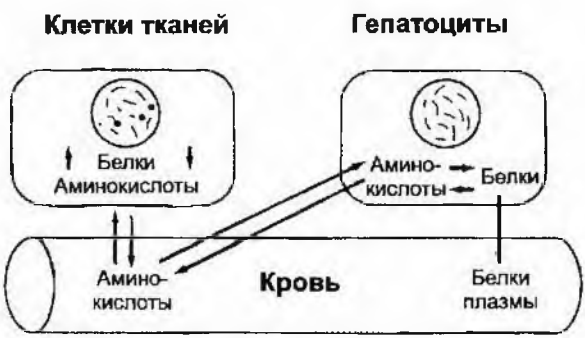


Рис. 21-2. Обратимое равновесие между белками тканей, белками плазмы и аминокислотами плазмы.

ет свой верхний предел для количества белка, который они могут депонировать. После того как клетки обеспечат свою потребность в белках, излишки аминокислот превращаются в жиры или в гликоген.

- **Функция белков плазмы**. Основные белки плазмы — альбумин, глобулин и фибриноген. Альбумины обеспечивают коллоидное осмотическое давление, глобулины участвуют в формировании иммунитета, фибриноген при гемокоагуляции полимеризируется в фибриновые нити.
  - ✧ Ежедневно в организме синтезируется и расщепляется 400 г белка. Даже во время голодания или тяжёлой, истощающей болезни соотношение общего тканевого белка и общего содержания белков плазмы остаётся относительно постоянным — 33:1.
  - ✧ Существует состояние обратимого равновесия между белками плазмы, аминокислотами плазмы и тканевыми белками (см. рис. 21-2). Это обстоятельство позволяет использовать внутривенное введение белков как один из наиболее эффективных способов лечения белковой недостаточности организма (парентеральное питание).
- **Азотистый баланс**. О равновесии белкового обмена организма судят по содержанию мочевины (азот мочевины), так как в норме потери белка с калом минимальны. Поэтому количество азота в моче является реальным показателем катаболизма белков. Если количество азота в моче равно количеству азота белков, поступающих с пищей, то человек находится *в состоянии азотистого равновесия* (баланса). Если в организм начинает поступать повышенное количество белка, то излишнее количество аминокислот дезаминируется и концентрация мочевины возрастает, поддерживая азотистый баланс. Однако в условиях повышенной секреции катаболических гормонов коры надпочечников или при недостаточной секреции инсулина, а также во время голодания или принудительного ограничения движений потери азота превышают его поступление в организм и *азотистый баланс становится отрицательным*. Отсутствие в диете какой-либо из незаменимых аминокислот приводит к тому, что белок, для которого она предназначена, не синтезируется. Все другие аминокислоты, которые должны

участвовать в синтезе данного белка, дезаминируются и их азот выделяется с мочой. В период роста или восстановления после перенесённой тяжёлой болезни или в результате применения анаболических стероидов (таких, как тестостерон) поступление азота превышает его выделение и *азотистый баланс становится положительным*. В среднем, чтобы предотвратить потери белка, организм нуждается в 20–30 г белка ежедневно. Минимум белка, который должен поступать с пищей ежедневно, составляет 60–75 г, необходимых для сохранения белкового баланса.

- **Гормональная регуляция белкового обмена**
  - ✧ **Гормон роста** интенсифицирует белковый синтез за счёт увеличения транспорта аминокислот через клеточные мембраны и ускорения процессов транскрипции и трансляции.
  - ✧ **Инсулин** ускоряет транспорт некоторых аминокислот в клетки. Увеличивая потребление глюкозы клетками, инсулин уменьшает использование аминокислот для пополнения энергетических затрат.
  - ✧ **Тестостерон** увеличивает накопление белков в организме, особенно сократительных белков мышц.
  - ✧ **Эстрогены** способствуют накоплению белков, но менее значительно в сравнении с тестостероном.
  - ✧ **Глюкокортикоиды** уменьшают количество белков во многих тканях, но увеличивают концентрацию аминокислот в плазме, а также количество белков печени и плазмы.
  - ✧ **Тироксин** усиливает интенсивность метаболизма во всех клетках и повышает обмен белков.

ПИТАНИЕ

Цель физиологии питания — определение качественного и количественного состава пищи, необходимой для обеспечения здоровья и работоспособности. Стабильность массы тела и его состава в течение продолжительного времени нуждается в балансе потребляемой и выделяемой человеком энергии. Поскольку разнообразные виды пищи содержат разные пропорции белков, углеводов, жиров, минералов и витаминов, следует установить необходимый баланс, позволяющий снабжать различные метаболические системы организма соответствующими питательными веществами.

Калорийность пищевых продуктов

- При основном обмене в покое около 2000 ккал в день в зависимости от энергозатрат требуется дополнительно 500—2500 ккал или более. Распределение калорий между углеводами, белками и жирами определяется частично физиологическими факторами и частично вкусовыми предпочтениями и экономическими соображениями.
- **Белок**. Ежедневное потребление белка должно быть по крайней мере не менее 1 г/кг массы тела. Необходимо, чтобы белок содержал незаменимые аминокислоты. Источником незаменимых аминокислот являются животные продукты (мясо, рыба и яйцо), содержащие аминокислоты в пропорциях, примерно соответствующих необходимым для синтеза белков. Некоторые растительные продукты также содержат белки, но создать необходимые пропорции всех необходимых незаменимых аминокислот в диете из одних растительных продуктов трудно.
- **Жиры**. Требуется около 100 г/сут. Преобладание в диете насыщенных жирных кислот (очищенных от холестерина) не представляет угрозы жировому обмену человеческого организма.
- **Углеводы** — наиболее «дешёвый» источник калорий, в большинстве диет они составляют 50% и более от калорийности принимаемой пищи.
- **Расчёты**. Когда возникает необходимость расчёта диеты, на первом месте всегда находятся белки. Остающиеся калории делятся в зависимости от вкуса, экономических возможностей и других факторов. Например, мужчина 65 лет с умеренной физической активностью нуждается в 2800 ккал в день. Он должен получать с пищей не менее 65 г белка ежедневно (267 ккал), 50—60 г жиров в день (825 ккал). Остающиеся калории приходятся на 500 г углеводов в день. В табл. 21-1 показано содержание белка, жиров и углеводов в некоторых видах пищи.

Витамины

Витамины — несинтезируемые в организме соединения, необходимые в минимальных количествах для обеспечения нормального обмена. Термин «витамин» предложил Функ в связи с на-

Таблица 21-1. Содержание (%) белков, жиров, углеводов в пище и калорийность (на 100 г)

Продукт	Белки	Жиры	Углеводы	Калории
Апельсин	0,9	0,2	11,2	50
Булка	9,0	3,6	49,8	268
Картофель	2,0	0,1	19,1	85
Масло	0,6	81,0	0,4	733
Молоко	3,5	3,9	4,9	69
Морковь	1,2	0,3	9,3	45
Мясо	17.5	22,0	1,0	268
Курица	21,6	2,7	1,0	111
Шоколад	5,5	52,9	18,0	570
Яблоко	0,3	0,4	14,9	64

личием у тиамина аминогруппы (хотя в дальнейшем выяснилось, что многие витамины не содержат аминогруппы и даже атома азота, сам термин сохранился). Витамины не являются пластическим материалом и не служат источником энергии. В настоящее время насчитывают 13 витаминов (точнее — групп, или семейств витаминов). Почти каждое семейство состоит из нескольких витаминов, их предложено называть витамерами. По свойству растворимости витамины подразделяются на жирорастворимые (витамины A, D, E и K) и водорастворимые (все остальные). В последние годы удалось получить водорастворимые формы некоторых жирорастворимых витаминов.

- **Потребность в витаминах**. Большинство витаминов поступает в организм с пищей. По-видимому, только биотин и витамин K способны синтезироваться в организме человека в достаточном количестве и практически полностью покрывать потребность в них. Некоторые водорастворимые витамины синтезируются микроорганизмами в кишечнике. Суточные нормы потребности приведены ниже при характеристике отдельных витаминов.
- **Депонирование витаминов**. Витамины содержатся в небольших количествах во всех клетках. В печени накапливается витамин A в количестве, достаточном для поддержания нормального уровня этого витамина в организме в течение 5–10 мес. Витамина D в печени достаточно, чтобы обеспечить ежеднев-

ные потребности в течение 2–4 мес. Водорастворимые витамины группы В (исключая B_{12}) в организме практически не накапливаются (если они отсутствуют в пище несколько дней, то появляются симптомы их недостаточности). Витамин B_{12} может сохраняться в печени в связанном виде в течение года. Отсутствие витамина С в пище может вызвать симптомы дефицита этого витамина через несколько недель.

- **Витамин А** [ретинол (провитамин — β-каротен), ретиналь (провитамин — криптоксантин), ретиноевая кислота] находится в тканях в виде ретинола. С растительной пищей поступают провитамины (красные и жёлтые каротиноиды). Основные функции витамина А — участие в построении зрительных пигментов, в нормальном росте эпителия и костной ткани. Многие клетки имеют рецепторы к ретиноидам — производным витамина А — модификаторам многих клеточных функций. *Суточная потребность* (дозу измеряют в МЕ: 1 МЕ = 0,3 мкг) взрослых — 1,5 мг (5000 МЕ), беременных — 2 мг (6600 МЕ), кормящих женщин — 2,5 мг (8250 МЕ); детей до 1 года — 0,5 мг (1650 МЕ), 1–6 лет — 1 мг (3300 МЕ), старше 7 лет — 1,5 мг (5000 МЕ). Недостаток витамина приводит к нарушению сумеречного зрения, появлению сухости коньюнктивы и изъязвлению роговицы, нарушению роста, развития и размножения.
- **Витамин B_1** (тиамин) участвует в метаболизме в форме тиаминфосфата. После всасывания из ЖКТ тиамин фосфорилируется в тиаминпирофосфат — кофермент декарбоксилаз, участвующих в декарбоксилировании кетокислот (пировиноградной, α-кетоглутаровой), а также транскетолазы, участвующей в пентозофосфатном пути распада глюкозы. *Суточная потребность* — 1,5 мг. При недостатке витамина B_1 в крови увеличивается содержание пирувата и лактата. Недостаток витамина приводит к заболеванию бери-бери, полиневриту и нарушениям деятельности сердца и ЖКТ.
- **Витамин B_2** (рибофлавин) в тканях соединяется с АТФ, превращается в флавинмононуклеотид и флавинаденинуклеотид — коферменты дегидрогеназ и оксидаз, участвующих в окислительно-восстановительных процессах. Рибофлавин необходим для осуществления зрительной функции и синтеза гемоглобина. *Суточная потребность* — 1,8 мг. Недостаток ви-

тамина вызывает светобоязнь и поражение слизистых оболочек рта и языка.

- **Витамин B_3 — пантотеновая кислота** (пантотеновая кислота) включена в обменные процессы в виде коэнзима А, участвующего в обмене углеводов и жиров. У человека не бывает дефицита пантотеновой кислоты, которая имеется почти во всех пищевых продуктах и может синтезироваться в организме. *Суточная потребность* — 10 мг. Недостаток витамина приводит к общей слабости, нейромоторным нарушениям, воспалению кожи и слизистых оболочек.
- **Витамин B_6** (пиридоксол, пиридоксаль, пиридоксамин) — водорастворимый витамин, содержащийся в продуктах животного и растительного происхождения, предшественник некоторых коферментов, участвующих в азотистом и жировом обмене, в синтезе серотонина. *Суточная потребность* — 2 мг. Недостаток витамина обусловливает нарушения функции нервной системы, гипохромную анемию.
- **Витамин B_{12}** (кобаламин) действует как коэнзим для рибонуклеотидов, способствует росту и образованию эритроцитов. Активные коферментные формы витамина B_{12} — метилкобаламин и дезоксиаденозинкобаламин, основная функция которых заключается в переносе подвижных метильных групп (трансметилирование) и водорода. *Суточная потребность* — 2–5 мкг. Дефицит витамина B_{12} вызывает анемию и нарушение миелинизации проводящих путей в задних и боковых столбах спинного мозга. Недостаток витамина является причиной злокачественной анемии.
- **Витамин С** (аскорбиновая кислота, дегидроаскорбиновая кислота) — водорастворимый витамин, содержащийся в продуктах растительного происхождения, — участвует во внутриклеточных окислительно-восстановительных процессах (обладает сильными восстановительными свойствами), он необходим для синтеза коллагена, гиалуроновой и хондроитинсерной кислоты, кортикостероидов, обмена тирозина, фенилаланина и фолиевой кислоты. *Суточная потребность* взрослых — 70–100 мг; детей в возрасте 6 мес–1 год — 20 мг, 1–1,5 года — 35 мг, 1,5–2 года — 40 мг, 3–4 года — 45 мг, 5–10 лет — 50 мг, 11–13 лет — 60 мг. Недостаток витамина приводит к цинге.

- **Витамины D** (холекальциферол — D_3, эргокальциферол — D_2) — жирорастворимые стероиды, необходимые для развития костей и зубов, всасывания кальция и фосфатов в кишечнике. Биологически малоактивные формы провитаминов растительного (эргостерол, провитамин D_2) и животного (провитамин D_3) происхождения превращаются в коже (фотолиз под влиянием ультрафиолета), в печени (гидроксилирование) и затем в почках (повторное гидроксилирование) в биологически активную форму — кальцитриол ($1,25\text{-}(OH)_2\text{-}D_3$). Рецепторы витамина D_3 — ядерные факторы транскрипции. Недостаток витамина в детском возрасте становится причиной рахита.
- **Витамин E** (α-токоферол, γ-токоферол) предотвращает окисление ненасыщенных жирных кислот, участвует в синтезе гема и белков, в тканевом дыхании. *Суточная потребность* — 15 МЕ. Недостаточность витамина Е нарушает структуру и функцию митохондрий, лизосом и клеточных мембран, приводит к дегенерации сперматогенного эпителия и гибели плода.
- **Витамин K** [филлохиноны (K_1), менахиноны (K_2), менадион (K_3)] — общее название жирорастворимых термостабильных соединений, обладающих биологической активностью филлохинонов, — важен для свёртывания крови и метаболизма кальция. *Суточная потребность* — 70 мкг. Вследствие недостатка витамина замедляется свёртывание крови.
- **Витамин H — биотин** (биотин) входит в состав активного центра биотинзависимых ферментов, ответственных за включение CO_2 в различные органические кислоты (реакции карбоксилирования). *Суточная потребность* — 120 мкг, обеспечивается синтезом витамина в кишечнике. Эффекты избыточного поступления биотина в организм изучены мало. В эксперименте показано наличие у биотина иммуностимулирующих свойств. Недостаток витамина приводит к дерматиту с гиперфункцией сальных желёз.
- **Витамин PP — ниацин** (никотиновая кислота, никотинамид) — водорастворимый витамин, содержащийся в мясных и рыбных продуктах, — кофермент в форме никотинамиддинуклеотида (НАД) и никотинадениндинуклеотидфосфата (НАДФ). НАД и НАДФ, являясь акцепторами водорода и электронов, участвуют в окислительно-восстановительных процессах, т.е. принимают участие в клеточном дыхании. *Суточная потреб-*

ность взрослых — 18–24 мг, детей в возрасте 6 мес–1 год — 6 мг, 1–1,5 года — 9 мг, 1,5–2 года — 10 мг, 3–4 года — 12 мг, 5–6 лет — 13 мг, 7–10 лет — 15 мг, 11–13 лет — 19 мг. Недостаток витамина приводит к воспалению кожи (пеллагра) и расстройству ЖКТ.

- **Фолиевая кислота** [фолиевая кислота, фолацины (полиглутамилфолацины)]. В печени фолиевая кислота превращается в активную форму — фолиновую, или тетрагидрофолиевую, кислоту и участвует в синтезе пуринов, пиримидинов, в превращениях ряда аминокислот, в обмене гистидина, синтезе метионина, обмене холина. *Суточная потребность* 0,1–0,2 мг. Приём фолатов абсолютно необходим в I триместре беременности, чтобы предупредить развитие уродств плода. Недостаток витамина приводит к анемии.

Антивитамины. Под антивитаминами понимают химические вещества, предупреждающие биологические эффекты витаминов. Большинство антивитаминов имеют химическую структуру, сходную с таковой витаминов (например, пиридоксин и его конкурентный антагонист — дезоксипиридоксин). К антивитаминам относят также некоторые соединения (например, ферменты, разрушающие витамины), не являющиеся структурными антагонистами витаминов.

Минералы

В табл. 21-2 приведены сведения о количестве минералов, необходимых для ежедневного употребления.

Таблица 21-2. Ежедневная потребность в минералах

Минерал	Количество	Минерал	Количество
Натрий	3,0 г	Магний	400 мг
Кальций	1,2 г	Йод	150,0 мкг
Калий	1,0 г	Кобальт	Неизвестно
Хлор	3,5 г	Медь	Неизвестно
Железо	18,0 мг	Марганец	Неизвестно
Цинк	15 мг		

- **Натрий** (Na^+) — катион внеклеточной жидкости, определяющий кислотно-щелочное равновесие и осмотическое давление; участвует в переносе разных веществ через клеточные

мембраны, определяет формирование процесса возбуждения и проведение ПД. Избыточное потребление натрия способствует задержке воды в организме, увеличивает объём циркулирующей крови, повышает АД.

- **Калий** (K^+) — катион внутриклеточной жидкости, создающий МП, определяющий возбудимость клеточных мембран. Изменения концентрации калия внутри мышечных и нервных клеток влияют на функции мышечной и нервной системы.
- **Хлор** (Cl^-) участвует в поддержании осмотического давления, в образовании соляной кислоты желудочного сока, в синаптическом торможении.
- **Кальций** (Ca^{2+}) находится в организме в виде фосфата кальция в костях. Физиологическая роль Ca^{2+} в различных функциях организма обсуждается в соответствующих разделах. Излишне высокий уровень ионов Ca^{2+} во внеклеточной жидкости способен вызвать остановку сердца. Очень низкая концентрация внеклеточных ионов Ca^{2+} порождает спонтанные разряды нервных волокон и тетанус.
- **Фосфат** (PO_4^{3-}) — основной анион внутриклеточной жидкости. Фосфаты обладают способностью к образованию обратимых соединений со многими коэнзимами, имеют отношение к функции АТФ, АДФ, цАМФ и других веществ. Фосфаты находятся в больших количествах в костях.
- **Железо** (Fe^{2+}) участвует в образовании Hb, небольшие количества находятся в печени и трубчатых костях. Переносчики электронов находятся в митохондриях. Железо абсолютно необходимо для транспорта кислорода к тканям и для внутриклеточных окислительных систем.
- **Магний** (Mg^{2+}) требуется клеткам как катализатор многих ферментативных реакций. Повышение внеклеточной концентрации магния подавляет активность нервной системы и скелетных мышц. Низкая концентрация магния повышает возбудимость нервной системы, вызывает расширение кровеносных сосудов, нарушения ритма сердца.
- **Йод** (I^-) необходим для образования T_3 и T_4. Более половины населения России проживает в условиях хронического йодного дефицита.
- **Кобальт** (Co^{2+}) является составной частью витамина B_{12}. Дефицит этого витамина вызывает анемию.

- **Медь** (Cu^{2+}) участвует в окислительных процессах в клетках, входя в состав цитохромоксидазы, моноаминоксидазы, лизилоксидазы, супероксиддисмутазы. Дефицит меди обусловливает анемию, дефекты окостенения и гиперхолестеринемию.
- **Марганец** (Mn^{2+}) — кофактор многих ферментов (аргиназы, фосфатазы, РНК- и ДНК-полимеразы, пируваткарбоксилазы и др.); необходим для формирования костной структуры, поддержания репродуктивной функции и метаболизма соединительной ткани.
- **Цинк** (Zn^{2+}) — интегральная часть карбоангидразы — фермента, участвующего в обмене CO_2 в эритроцитах и других клетках.
- **Хром** (Cr^{2-}) повышает чувствительность глюкозы к инсулину. Дефицит хрома вызывает резистентность к инсулину.
- **Селен** участвует в окислении восстановленного глутатиона и превращении тироксина в трийодтиронин.
- **Фтор** (F^-). Небольшое количество фтора необходимо для формирования костей и зубной эмали. Избыточное потребление фтора вызывает флюороз, проявляющийся пятнистостью зубов и иногда увеличением их размеров.

Регуляция питания

Поддержание массы тела и постоянства его состава в течение продолжительного времени определяется равновесием между поступающей и расходуемой энергией. Потребление пищи зависит от многих факторов: от окружающей среды, наследственности, привычек, градиций, уровня культуры, экономического положения, состояния физиологических систем контроля. Одной из сложнейших функций *нервной и эндокринной системы* является поддержание массы тела на определённом уровне.

Голод и насыщение

- **Чувство голода** (потребность в приёме пищи) возникает в результате мотивации, направленной на устранение дискомфортных субъективных ощущений, которые возникают в результате недостатка питательных веществ в организме. К таким ощущениям относятся «голодные боли в области желудка», связанные с ритмическими сокращениями желудка, тошнота, общая слабость и иногда головная боль.

- **Насыщение.** Приём пищи устраняет чувство голода и вызывает состояние насыщения. Субъективно насыщение проявляется чувством удовольствия, повышенным настроением и ощущением приятного наполнения желудка. Различают насыщение первичное (сенсорное), вызываемое раздражением обонятельных, вкусовых рецепторов, механорецепторов полости рта, глотки, пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Вторичное (обменное, истинное) насыщение возникает после того, как продукты расщепления пищевых веществ поступают в кровь. Аппетит — эмоциональное ощущение, связанное со стремлением к потреблению пищи. Это ощущение может быть компонентом чувства голода, но может возникать и самостоятельно, независимо от физиологических потребностей. В последнем случае аппетит является проявлением врождённой или приобретённой индивидуальной склонности к определённому виду пищи и способствует выбору пищи необходимого качества.
- **Гипоталамические центры голода и насыщения**
  - ✧ **Латеральное ядро гипоталамуса** выполняет функцию центра голода. Стимуляция этой области вызывает у подопытных животных неудержимое желание есть (*гиперфагия*). Разрушение ядер приводит к отказу от пищи.
  - ✧ **Вентромедиальное ядро гипоталамуса** является центром насыщения. При электрическом раздражении ядра животные отказываются есть. Разрушение ядер порождает прожорливость, у животных развивается ожирение.
  - ✧ **Паравентрикулярное, дорсомедиальное и дугообразное ядра** гипоталамуса также принимают участие в регуляции пищевого поведения, регулируя секрецию гормонов, которые влияют на баланс энергии и метаболизм (тироксин, глюкокортикоиды, инсулин).
  - ✧ **Сигналы к гипоталамусу.** Гипоталамус получает сигналы от рецепторов желудка (сигнализация о его наполнении), регистрирует концентрацию находящихся в крови аминокислот, глюкозы и жирных кислот, а центры голода и насыщения содержат рецепторы для нейромедиаторов и гормонов, стимулирующих (нейропептид Y, меланинконцентрирующий гормон, эндорфины, галанин, глутамат, ГАМК, кортизол) или подавляющих (холецистокинин, ин-

сулин, α-меланоцитостимулирующий гормон, кортиколиберин, лептин, серотонин, норадреналин, глюкагоноподобный пептид) пищевое поведение.

- **Регуляцию количества пищи**, поступающей в организм, можно подразделить на кратковременную и долговременную.
  - ✧ **Кратковременная регуляция** заключается в том, что при приёме пищи возникает чувство насыщения, создаваемое рядом быстрых сигналов обратной связи (холецистокинин, инсулин, глюкагон, растяжение стенки желудка, сигналы от рецепторов ротовой полости).
  - ✧ **Долговременная регуляция** — механизм поддержания трофического уровня клеток и тканей. Уменьшение в крови концентрации глюкозы, аминокислот или жирных кислот автоматически увеличивает их потребление. Эти факты обусловили создание глюкостатической, аминоацидостатической и липостатической теорий насыщения. Например, повышение концентрации глюкозы в плазме крови стимулирует активность нейронов вентромедиальных (центр насыщения) и паравентрикулярных ядер гипоталамуса и одновременно уменьшает частоту разрядов глюкозочувствительных нейронов центра голода.

Лептин – регулятор потребления пищи

Основные запасы энергии находятся в жировых клетках. Эти же клетки секретируют пептидный гормон *лептин*, проникающий через гематоэнцефалический барьер путём облегченной диффузии и взаимодействующий со своими рецепторами в дугообразном и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса. Стимуляция лептином рецепторов гипоталамуса порождает различные эффекты, уменьшающие запасы жира. Таким образом, лептин сигнализирует в гипоталамус о необходимости корректировать пищевое поведение (увеличивать или уменьшать количество потребляемой пищи). Уменьшение массы жировой ткани и (как следствие) выработки лептина приводит к компенсаторному повышению чувства голода и снижению расхода энергии. Прямым следствием гиполептинемии является ожирение. За долговременную регуляцию процессов усвоения пищи и массы тела отвечает гормон *грелин*, синтезтируемый в кишечнике.

Расстройства питания

Из расстройств питания наибольшее социальное и клиническое значение имеет **ожирение**, поскольку оно сочетается с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (основной причиной смертности) и сахарного диабета.

Ожирение

Ожирение — избыточное накопление жира в организме, при котором индекс массы тела (ИМТ) составляет 30 кг/м^2 и выше.

- **Индекс массы тела** подсчитывают как отношение массы тела (выраженной в килограммах) к росту (выраженному в метрах), возведённому в квадрат. Нормой следует считать ИМТ в пределах 18,5–24,9 кг/м^2. Ожирение необходимо отличать от избыточной массы тела, при которой ИМТ составляет 25–29,9 кг/м^2. ИМТ менее 18,5 кг/м^2 свидетельствует о дефиците массы тела.
- **Степени ожирения**. В зависимости от величины ИМТ выделяют три степени ожирения (табл. 21-3). Чем больше степень, тем выше риск для здоровья.

Таблица 21-3. Классификация ожирения

Класс	ИМТ (кг/м^2)	Риск для здоровья
Недостаточная масса	<18,5	Повышен
Нормальная масса	18,5–24,9	Минимальный
Избыточная масса	25–29,9	Повышен
Ожирение I	30–34,9	Высокий
Ожирение II	35–39,9	Очень высокий
Ожирение III	40 и более	Крайне высокий

- **Типы ожирения**. Выделяют мужской и женский типы ожирения. Тип распределения жира традиционно определяют, измеряя отношение окружности талии к окружности бёдер (ОТБ).
  - ✧ **Мужской тип** (андроидное, или абдоминальное) — с преимущественным отложением жира в верхней части тела. ОТБ>0,85 для женщин, >0,95 для мужчин. Мужской тип ожирения чаще сочетается с инсулинорезистентностью, чем женский.
  - ✧ **Женский тип** (гинекоидное, или ягодичное) — с преимущественным отложением жира в нижней части тела. ОТБ

<0,85 для женщин, <0,95 для мужчин. Женский тип ожирения лучше поддаётся лечению диетой, чем мужской.

- **Механизмы развития** ожирения и факторы, способствующие ожирению, многообразны. К ним относят пищевое поведение, состояние адипоцитов, скорость окисления пищевых субстратов и инсулинорезистентность.

ТЕМПЕРАТУРА ТЕЛА И ЕЁ РЕГУЛЯЦИЯ

Температура тела является одним из важных параметров гомеостаза. Нормальная внутренняя температура в среднем равна 37 °С с колебаниями в пределах 0,6 °С. Поддержание этого оптимума температуры гомойотермного организма (вопреки колебаниям температуры окружающей среды) — необходимое условие эффективного функционирования физиологических систем. Гомойотермный (теплокровный) организм человека (по сравнению с пойкилотермными, или холоднокровными) обладает также двумя важными преимуществами: стабильным уровнем жизнедеятельности в оптимальных условиях существования и возможностью приспособления к меняющимся условиям существования, включая экстремальные. С термодинамической точки зрения гомойотермный организм человека (полуоткрытая система) поддерживает и регулирует температуру тела только при условии баланса между теплопродукцией и теплоотдачей.

Теплопродукция. Тепло образуется в процессе обмена веществ. В состоянии покоя около 56% общего количества тепла образуется во внутренних органах и около 18% — в мышцах и коже. Во время мышечной работы теплопродукция возрастает в несколько раз и может достигать 90%.

Уровень теплообразования зависит от:

- основного обмена;
- мышечной активности (сократительный термогенез), включая мышечные сокращения при дрожи;
- эффекта гормонов (T_4, адреналин, норадреналин, СТГ, тестостерон);
- симпатической стимуляции;
- несократительного термогенеза, т.е. образования тепла при разобщении окисления и фосфорилирования, в том числе в клетках бурого жира.

Теплоотдача. Тепло, производимое в организме, адсорбируется кровотоком и передаётся к коже, где оно теряется в воздухе и окружающей среде. Скорость теплоотдачи зависит от двух факторов — скорости проведения тепла (в основном с кровотоком) от мест его образования к коже и скорости отдачи тепла кожей в окружающую среду.

- **Кожа как теплоизолятор**. Кожа, особенно подкожная жировая ткань, — тепловые изоляторы. Теплопроводность жировой ткани составляет лишь одну треть от теплопроводности других тканей. Поэтому кожа эффективно поддерживает постоянную внутреннюю температуру, даже если температура на поверхности кожи близка к температуре среды.
- **Кожа как теплообменная система**. Величина кровотока в коже варьирует от 0 до 30% всего сердечного выброса. Кожа — эффективная управляемая теплообменная система, в которой ток крови в коже — основной механизм переноса тепла от тела к коже.

Если температура тела превышает температуру среды, то тело будет отдавать тепло в среду. Отдача тепла в окружающую среду осуществляется излучением, теплопроведением, конвекцией и испарением (рис. 21-3).

- **Излучение**. При комнатной температуре человек теряет около 61% отдаваемого тепла за счёт излучения инфракрасных волн длиной от 760 нм.
- **Конвекция** — потеря тепла путём переноса движущимися частицами воздуха или воды. Количество тепла, теряемого конвекционным способом, возрастает с увеличением скорости движения воздуха (вентилятор, ветер). В воде величина отдачи тепла путём проведения и конвекции во много раз больше, чем на воздухе. В условиях комнатной температуры человек теряет 26% отдаваемого тепла посредством конвекции и проведения.
- **Проведение** — контактная передача тепла при соприкосновении поверхности тела с какими-либо физическими телами (стул, пол, подушка, одежда и др.).

Испарение — в условиях комнатной температуры человек теряет 13% отдаваемого тепла посредством испарения.

Излучение, конвекция и проведение происходят, когда температура тела выше температуры окружающей среды. Если темпера-



Рис. 21-3. Способы теплообмена с внешней средой.

тура поверхности тела равна или ниже температуры окружающей среды, то эти способы потери тепла организмом становятся неэффективными.

- **Испарение** — необходимый механизм выделения тепла при высоких температурах. Испарение воды с поверхности тела приводит к потере 0,58 ккал тепла на каждый грамм испарившейся воды. Даже без видимого потоотделения вода испаряется с поверхности кожи и лёгких в пределах от 450 до 600 мл в день, вызывая потерю тепла порядка 12–16 ккал/ч. *Неощутимое испарение* — результат непрерывной диффузии молекул воды через кожу и дыхательные поверхности, оно не контролируется системой температурной регуляции.

  Повышение температуры среды выше температуры тела приводит к приросту температуры тела за счёт действия излучения и проведения из окружающей среды. В этих условиях освобождение от излишков тепла и охлаждение осуществляются только за счёт потоиспарения. Движение воздуха около кожи усиливает скорость испарения и тем самым увеличивает

эффективность потери тепла (охлаждающий эффект вентилятора).

Потоотделение — один из важных приспособительных механизмов организма к изменениям условий внешней среды. В повседневной жизни встречаются два вида потоотделения — *терморегуляторное* (возникает на всей поверхности тела в ответ на повышение температуры окружающей среды и при физической нагрузке) и *психогенное* (в ответ на эмоциональный стресс, обычно локально, но иногда генерализованно).

- Эккриновые потовые железы (20 млн по всей поверхности кожи) выделяют раствор хлорида натрия, они равномерно распределены по поверхности тела и обеспечивают терморегуляцию.
- Апокриновые потовые железы (подмышечные и паховые) выделяют феромоны и участвуют в создании запаха тела.
- Секреторный отдел потовой железы образует первичный секрет, по составу аналогичный плазме крови, но без белков. По мере движения секрета по направлению к коже большая часть электролитов реабсорбируется. Активация потовых желёз вызывает усиленное образование секрета, но интенсивность реабсорбции остаётся без изменений. Это приводит к потерям электролитов (прежде всего, хлорида натрия).

Выделение пота варьирует в зависимости от вида работы и окружающей температуры (рис. 21-4).

- Потоотделительный механизм начинает работать при температуре 32—34 °С, у новорождённых доношенных — при 35—37 °С, у недоношенных механизм потоотделения не сформирован.
- Механизм потоотделения адаптируется к температурным условиям среды. У неакклиматизированных людей, пребывающих в жарком климате, выделяется около 1 л пота в час, у акклиматизированных — 2—3 л/ч. При высоком уровне потоотделения возрастают потери тепла с испарением, благодаря чему поддерживается нормальная температура. Высокий уровень потоотделения при акклиматизации сопровождается уменьшенным содержанием хлорида натрия в поте, что способствует сохранению электролитного баланса (регулятор — альдостерон, который стимулирует реабсорбцию натрия из выводных протоков потовых желёз).

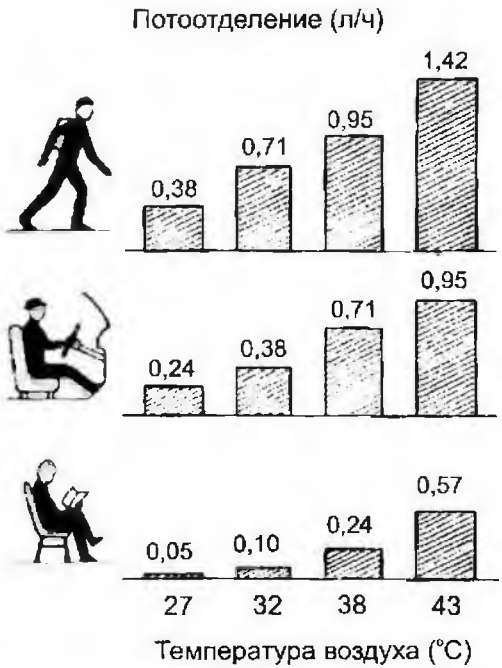


Рис. 21-4. Потоотделение при различной деятельности в условиях разных температур.

Регуляция температуры тела

Терморегуляторная система работает по принципу обратной связи и состоит из трёх компонентов: сенсорных рецепторов, центрального интегратора и системы эффекторных органов (рис. 21-5).

- **Сенсорные рецепторы**
  - ✧ **Центральные нейроны**. Передний гипоталамус и преоптическая область содержат термочувствительные нейроны, реагирующие преимущественно на охлаждение организма. Регуляция теплопродукции осуществляется в области задних отделов гипоталамуса.
  - ✧ **Кожные терморецепторы** реагируют на минимальные изменения температуры — (0,005 °С) и постоянно снабжают терморегуляторные центры текущей информацией о температуре и быстрых её изменениях.

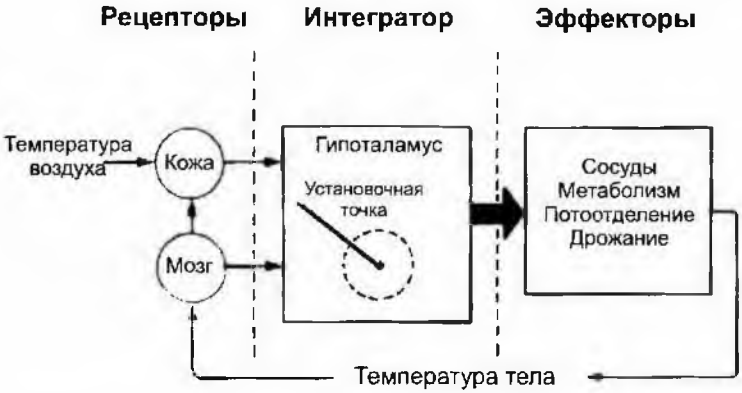


Рис. 21-5. Основные компоненты терморегуляторной системы.

- **Гипоталамический термостат**. Информация от центральных и периферических терморецепторов объединяется в терморегуляторном центре — передней и преоптической областях гипоталамуса — «гипоталамическом термостате». Терморегуляторный центр постоянно поддерживает внутреннюю температуру 37,1 °С (установочная точка центра терморегуляции). Получение терморегуляторным центром информации об отклонении от установочной точки температуры формирует сигнал к эффекторным системам, которые обеспечивают поддержание внутренней температуры тела.
- **Эффекторы**
  - ✧ **Механизм, снижающий температуру тела** (рис. 21-6, А).
    - ✦ **Полное расширение сосудов кожи** почти во всех областях тела увеличивает в восемь раз количество тепла, доставляемого к коже. Массивное сосудорасширение происходит при торможении симпатической активности заднего гипоталамуса.
    - ✦ **Потоотделение** увеличивает потери тепла за счёт испарения. Повышение температуры тела на 1 °С вызывает потоотделение, достаточное чтобы в 10 раз снизить уровень теплообразования.
    - ✦ **Торможение образования тепла** за счёт блокирования химического термогенеза и дрожания.

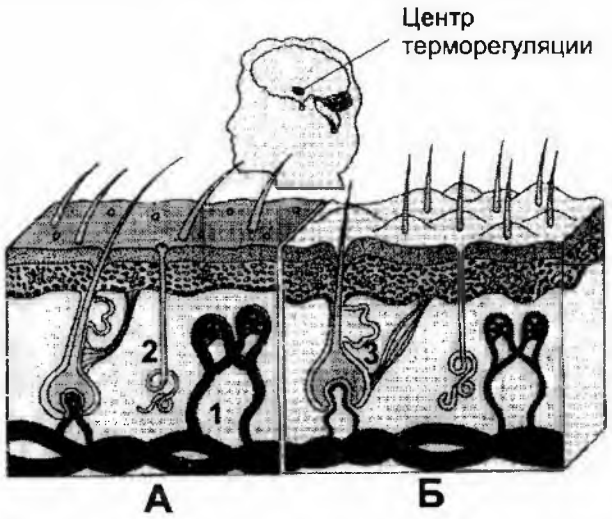


Рис. 21-6. Эффекторные механизмы снижения и повышения температуры. Пояснения в тексте.

- ✦ **Увеличение частоты и глубины дыхания.**
- ✦ **Уменьшение аппетита** — анорексия.
- ✦ **Апатия и инертность**.

✧ **Механизм, повышающий температуру тела** (рис. 21-6, Б).

- ✦ **Сужение сосудов** основных регионов тела. Вазоконстрикция достигается активацией симпатических центров заднего гипоталамуса.
- ✦ **Пилоэрекция** — реакция выпрямления волос тела. Для человека эта реакция не имеет такого большого значения, как для животных, у которых при выпрямлении шерсти образуется «воздушный изолятор». У человека сохранились остатки этой системы («гусиная кожа»), но их эффективность носит ограниченный характер.
- ✦ **Значительное повышение** теплопродукции, вызванное возбуждением симпатической системы, увеличением секреции T_4 и мышечной дрожи.
  - ■ **Дрожь** может увеличивать теплопродукцию в 4—5 раз. Двигательный центр дрожи располагается в дорсоме-

диальной части заднего гипоталамуса. Он тормозится повышенной внешней температурой и возбуждается при её понижении. Импульсы из центра дрожи вызывают генерализованное повышение мышечного тонуса. Повышенный мышечный тонус приводит к возникновению ритмических рефлексов с мышечных веретён, что и вызывает дрожь.

- **Увеличение произвольной мышечной активности.**
- **Усиление чувства голода.**

Обобщение главы

Организм человека является гомойотермным и регулирует температуру тела в узких пределах.

Физиологические и физические процессы участвуют в поддержании постоянного баланса между теплопродукцией и потерями тепла, позволяя поддерживать постоянную температуру тела.

Человеческий организм может обмениваться тепловой энергией с внешней средой посредством проведения, конвекции, излучения и испарения.

Тепло, образующееся внутри нашего организма, передаётся проведением и конвекцией кровотока к поверхности тела.

Основная метаболическая энергия, используемая в клеточных процессах обмена, внутри тела переходит в тепло. Следовательно, величина метаболизма представляет собой количество энергии пищи, превращающейся в тепло в единицу времени.

Обмен тепла пропорционален поверхности тела и подчиняется биофизическим принципам.

Потоотделение является важнейшим фактором потери тепла и вовлекает в этот процесс железы, секретирующие разведённый солевой раствор на поверхность кожи, который быстро испаряется в тёплой среде, охлаждая организм.

Люди имеют две различные подсистемы, регулирующие температуру тела, — поведенческую и физиологическую терморегуляцию. Физиологическая терморегуляция основана на контроле теплопродукции и потерь тепла.

Температурные рецепторы, находящиеся в глубине тела и на поверхности кожи, передают информацию об их температуре в ствол мозга и особенно в гипоталамус, где осуществляется интеграция поступающих температурных сигналов.

Глава 22

ПИЩЕВАРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Пищеварительный тракт (или желудочно-кишечный тракт — ЖКТ) — это совокупность полых органов, последовательно переходящих один в другой. Мышечная стенка органов выстлана слизистой оболочкой, которая содержит лимфатические фолликулы и может включать простые экзокринные железы (например, в желудке). Подслизистая оболочка некоторых отделов пищеварительного тракта (пищевод, двенадцатиперстная кишка) имеет сложные железы. Выводные протоки всех экзокринных желёз пищеварительного тракта (включая слюнные, печень и поджелудочную) открываются на поверхности слизистой оболочки. ЖКТ имеет собственный нервный аппарат (*энтеральная нервная система*) и собственную систему эндокринных клеток (*энтероэндокринная система*). ЖКТ вместе с его большими железами (слюнные, печень, поджелудочная) формирует пищеварительную систему, ориентированную на обработку поступающей пищи (*переваривание*) и поступление питательных веществ, электролитов и воды во внутреннюю среду организма (*всасывание*).

У человека пищеварительная система чрезвычайно высокоспециализирована как морфологически, так и функционально. Каждая часть ЖКТ выполняет конкретные функции: ротовая полость — жевание и смачивание слюной, глотка — глотание, пищевод — прохождение пищевых комков, желудок — депонирование и начальное переваривание, тонкая кишка — переваривание и всасывание (через 2–4 часа от поступления пищи в ЖКТ), толстая и прямая кишка — подготовку и удаление каловых масс (дефекация происходит через 10 ч–несколько дней после приёма пищи).

Деятельность ЖКТ контролируется внутренними и внешними нервными и эндокринными влияниями. Уникальная иннервация кишечника наряду с эндокринными механизмами организует мо-

торику всех органов пищеварения и усвоение питательнях веществ. Фактически их влияние распространяется и на процесс приёма пищи, пищеварение в целом, регуляцию массы тела. Суммарная поверхность всего кишечника огромна, поэтому она должна быть надёжно защищена от любых вредных воздействий, особенно со стороны патогенных организмов, которые проникают в организм с пищей, а также от обширной популяции микроорганизмов, населяющих кишечник. Важную защитную функцию выполняют элементы иммунной системы, широко представленные в слизистой оболочке. Их наличием определяются оперативность и адекватность ответа на воздействие вредных факторов, а также толерантность к нормальным компонентам пищи.

Нервная регуляция функций

Энтеральная нервная система (ЭНС) — совокупность собственных нервных клеток (интрамуральные нейроны общим числом около 100 млн) пищеварительного тракта, а также отростков вегетативных нейронов, расположенных за пределами пищеварительной трубки (экстрамуральные нейроны). ЭНС находится в непосредственной близости от эффекторных систем ЖКТ (гладкомышечных, секреторных клеток и сосудов). Регуляция двигательной и секреторной активности ЖКТ — главная функция ЭНС. Стенка ЖКТ содержит мощные сети нервных сплетений. Структура, функция и нейрохимия ганглиев ЭНС отличается от других ганглиев вегетативной нервной системы, основная функция которых заключается в перераспределении сигналов от ЦНС. Ганглии ЭНС так взаимосвязаны между собой, что образуют нервную систему с механизмами для интеграции и обработки информации, подобно ЦНС, что дало основание называть энтеральную систему *малым мозгом* кишечника.

- **Сплетения** (рис. 22-1). Собственный нервный аппарат пищеварительного тракта представлен подслизистым и межмышечным сплетением.
  - ✧ **Межмышечное нервное сплетение** (Ауэрбаха) расположено в мышечной оболочке пищеварительного тракта, состоит из сети нервных волокон, содержащей ганглии. Количество нейронов в ганглии варьирует от единиц до сотен. Мотонейроны ЭНС подразделяются на возбуждающие (мотонейроны)

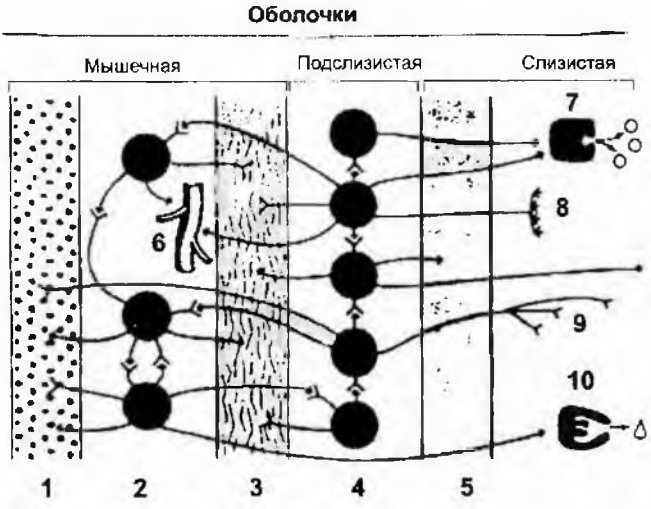


Рис. 22-1. Энтеральная нервная система. 1 — продольный слой мышечной оболочки, 2 — межмышечное (Ауэрбаха) нервное сплетение, 3 — циркулярный слой мышечной оболочки, 4 — подслизистое (Майсснера) нервное сплетение, 5 — мышечный слой слизистой оболочки, 6 — кровеносные сосуды, 7 — эндокринные клетки, 8 — механорецепторы, 9 — хеморецепторы, 10 — секреторные клетки.

и тормозные. Медиаторами возбуждающих нейронов служат ацетилхолин и субстанция Р, медиаторами тормозных нейронов — оксид азота и вазоинтестинальный пептид. Межмышечное нервное сплетение необходимо в первую очередь для управления моторикой пищеварительной трубки.

- ✧ **Подслизистое нервное сплетение** (Майсснера) расположено в подслизистой оболочке. Это сплетение управляет сокращениями ГМК мышечного слоя слизистой оболочки, а также секрецией желёз слизистой и подслизистой оболочек. Мотонейроны к секреторным клеткам слизистой оболочки выделяют ацетилхолин и VIP.

- **Иннервация ЖКТ**
  - ✧ **Парасимпатическая иннервация**. Возбуждение парасимпатических нервов стимулирует ЭНС, увеличивая активность пищеварительного тракта. Парасимпатический двигательный путь состоит из двух нейронов.

- ✧ **Симпатическая иннервация**. Возбуждение симпатической нервной системы тормозит активность пищеварительного тракта. Нейронная цепочка содержит два либо три нейрона.
- ✧ **Афференты**. Чувствительные хемо- и механорецепторы в оболочках ЖКТ образуют терминальные разветвления собственных нейронов ЭНС (клетки Догеля 2-го типа), а также афферентные волокна первичных чувствительных нейронов спинномозговых узлов.

- **Гуморальные регуляторные факторы**. Помимо классических нейромедиаторов (например, ацетилхолин и норадреналин), нервные клетки ЭНС, а также нервные волокна экстрамуральных нейронов секретируют множество биологически активных веществ. Некоторые из них выступают в качестве нейромедиаторов, но большинство — как паракринные регуляторы функций ЖКТ.
- **Местные рефлекторные дуги**. В стенке пищеварительной трубки имеется рефлекторная дуга, состоящая из двух нейронов — чувствительного (клетки Догеля 2-го тина; терминальные разветвления их отростков регистрируют ситуацию в разных оболочках пищеварительного тракта) и двигательного (клетки Догеля 1-го типа; концевые разветвления их аксонов образуют синапсы с мышечными и железистыми клетками и регулируют активность этих клеток).
- **Желудочно-кишечные рефлексы**. ЭНС принимает участие во всех рефлексах, контролирующих ЖКТ. По уровню замыкания эти рефлексы подразделяются на местные (1), замыкающиеся на уровне симпатического ствола (2), замыкающиеся на уровне спинного мозга и стволового отдела ЦНС (3).
  - ✧ Местные рефлексы контролируют секрецию желудка и кишечника, перистальтику и другие виды активности ЖКТ.
  - ✧ К рефлексам, вовлекающим симпатический ствол, относятся *желудочно-кишечный рефлекс*, вызывающий при активации желудка эвакуацию содержимого толстой кишки; *кишечно-желудочный* рефлекс, тормозящий секрецию и моторику желудка; *кишечно-кишечный рефлекс* (рефлекс с ободочной кишки на подвздошную), тормозящий опорожнение содержимого подвздошной кишки в ободочную.

✧ К рефлексам, замыкающимся на уровне спинного мозга и ствола, относятся *рефлексы из желудка и двенадцатиперстной кишки с путями следования в ствол мозга и обратно к желудку через блуждающий нерв* (контролируют моторную и секреторную активность желудка); *болевые рефлексы*, вызывающие общее торможение пищеварительного тракта и *рефлексы дефекации с путями*, идущими из ободочной и прямой кишки в спинной мозг и обратно (вызывают необходимые для дефекации сильные сокращения ободочной и прямой кишки и мышц живота).

Гуморальная регуляция функций

Гуморальную регуляцию разнообразных функций ЖКТ осуществляют различные биологически активные вещества информационного характера (нейромедиаторы, гормоны, цитокины, факторы роста и др.), т.е. паракринные регуляторы. К клеткам-мишеням ЖКТ молекулы этих веществ (вещество Р, гастрин, гастрин-рилизинг-гормон, гистамин, глюкагон, желудочный ингибирующий пептид, инсулин, метионин-энкефалин, мотилин, нейропептид Y, нейротензин, относящийся к кальцитониновому гену пептид, секретин, серотонин, соматостатин, холецистокинин, эпидермальный фактор роста, VIP, урогастрон) поступают из энтероэндокринных, нервных и некоторых других клеток, расположенных как в стенке ЖКТ, так и за её пределами.

- **Энтероэндокринные клетки** находятся в слизистой оболочке и особенно многочисленны в двенадцатиперстной кишке. При поступлении пищи в просвет ЖКТ различные эндокринные клетки под действием растяжения стенки, под влиянием самой пищи или изменения pH в просвете пищеварительного канала начинают выделять гормоны в ткани и кровь. Активность энтероэндокринных клеток находится под контролем вегетативной нервной системы: стимуляция блуждающего нерва (*парасимпатическая иннервация)* способствует высвобождению гормонов, усиливающих пищеварение, а повышение активности чревных нервов (симпатическая иннервация) оказывает противоположный эффект.
- **Нейроны**. Из окончаний нервных волокон секретируется *гастрин-рилизинг-гормон*; из окончаний нервных волокон, из

крови и собственных (интрамуральных) нейронов ЖКТ поступают пептидные гормоны: *нейропептид Y* (секретируется вместе с норадреналином), *относящийся к кальцитониновому гену пептид*.

- **Другие источники**. *Гистамин* секретируется главным образом тучными клетками. Наконец, из разных источников поступают *серотонин*, *брадикинин*, *простагландин Е*.

Функции биологически активных веществ в пищеварительном тракте

- **Адреналин и норадреналин** *подавляют* перистальтику кишечника и моторику желудка, *сужают* просвет кровеносных сосудов.
- **Ацетилхолин** *стимулирует* все виды секреции в желудке, двенадцатиперстной кишке, поджелудочной железе, а также моторику желудка и перистальтику кишечника.
- **Брадикинин** *стимулирует* моторику желудка. Вазодилататор.
- **VIP** *стимулирует* моторику и секрецию в желудке, перистальтику и секрецию в кишечнике. Мощный вазодилататор.
- **Вещество Р** вызывает незначительную деполяризацию нейронов в ганглиях межмышечного сплетения, *сокращение* ГМК.
- **Гастрин** *стимулирует* секрецию слизи, бикарбоната, ферментов, соляной кислоты в желудке, *подавляет* эвакуацию из желудка, *стимулирует* перистальтику кишечника, секрецию инсулина и рост клеток в слизистой оболочке.
- **Гастрин-рилизинг-гормон** *стимулирует* секрецию гастрина и гормонов поджелудочной железы.
- **Гистамин** *стимулирует* секрецию в железах желудка и перистальтику.
- **Глюкагон** *стимулирует* секрецию слизи и бикарбоната, *подавляет* перистальтику кишечника.
- **Желудочный ингибирующий пептид** *подавляет* желудочную секрецию и моторику желудка.
- **Мотилин** *стимулирует* моторику желудка.
- **Нейропептид Y** *подавляет* моторику желудка и перистальтику кишечника, *усиливает* вазоконстрикторный эффект норадреналина во многих сосудах, включая чревные.
- **Относящийся к кальцитониновому гену пептид** *подавляет* секрецию в желудке, вазодилататор.

- **Простагландин Е** *стимулирует* секрецию слизи и бикарбоната в желудке.
- **Секретин** *подавляет* перистальтику кишечника, *активирует* эвакуацию из желудка, *стимулирует* секрецию сока поджелудочной железы.
- **Серотонин** *стимулирует* перистальтику.
- **Соматостатин** *подавляет* все процессы в пищеварительном тракте.
- **Холецистокинин** *стимулирует* перистальтику кишечника, но *подавляет* моторику желудка; *стимулирует* поступление желчи в кишечник и секрецию в поджелудочной железе, *усиливает* высвобождение инсулина. Холецистокинин имеет значение для процесса медленной эвакуации содержимого желудка, расслабления сфинктера *Одди*.
- **Эпидермальный фактор роста** *стимулирует* регенерацию клеток эпителия в слизистой оболочке желудка и кишечника.

Влияние гормонов на основные процессы в пищеварительном тракте

- **Секреция слизи и бикарбоната в желудке**. *Стимулируют* гастрин, гастрин-рилизинг-гормон, глюкагон, простагландин Е, эпидермальный фактор роста. *Подавляет* соматостатин.
- **Секреция пепсина и соляной кислоты в желудке**. *Стимулируют* ацетилхолин, гистамин, гастрин. *Подавляют* соматостатин и желудочный ингибирующий пептид.
- **Моторика желудка**. *Стимулируют* ацетилхолин, мотилин, VIP. *Подавляют* соматостатин, холецистокинин, адреналин, норадреналин, желудочный ингибирующий пептид.
- **Перистальтика кишечника**. *Стимулируют* ацетилхолин, гистамин, гастрин (подавляет эвакуацию из желудка), холецистокинин, серотонин, брадикинин, VIP. *Подавляют* соматостатин, секретин, адреналин, норадреналин.
- **Секреция сока поджелудочной железы**. *Стимулируют* ацетилхолин, холецистокинин, секретин. *Подавляет* соматостатин.
- **Желчеотделение**. *Стимулируют* гастрин, холецистокинин.

МОТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

- **Электрические свойства миоцитов**. Ритм сокращений желудка и различных отделов кишечника определяется частотой мед-

ленных волн гладких мышц (рис. 22-2, А). Эти волны — медленные, волнообразные изменения МП, на гребне которых генерируются потенциалы действия (ПД), которые и вызывают мышечное сокращение. Сокращение возникает тогда, когда МП уменьшается до −40 мВ (МП гладких мышц в покое колеблется от −60 до −50 мВ). Частота медленных волн в антральном отделе желудка составляет 3 волны в минуту, 11−12 волн в минуту в двенадцатиперстной кишке и 2−13 волн в минуту в толстой кишке. Генератором медленных электрических волн в миоцитах ЖКТ является ЭНС. Интерстициальные нейроны Кахаля, связанные плотными контактами с гладкомышечными клетками циркулярных и продольных слоёв желудка, тонкой и толстой кишки являются пейсмекерами медленных электрических волн и передают их гладкомышечным клеткам.

✧ **Деполяризация**. Факторы, деполяризующие мембрану ГМК:
- ✦ растяжение мышцы;
- ✦ ацетилхолин;
- ✦ парасимпатическая стимуляция;
- ✦ гастроинтестинальные гормоны.

✧ **Гиперполяризация мембраны миоцитов**. Её вызывают адреналин, норадреналин и стимуляция постганглионарных симпатических волокон.

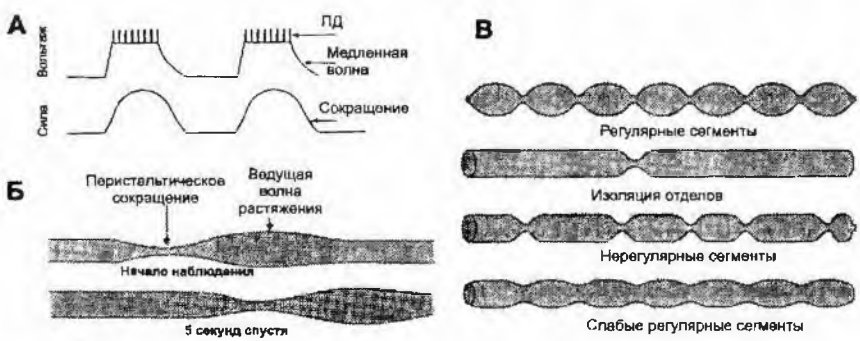


Рис. 22-2. Перистальтика. А — сверху — медленные волны деполяризации с многочисленными ПД, внизу — запись сокращений [5]; Б — распространение волны перистальтики; В — сегментация тонкой кишки.

- **Виды моторики**. Различают перистальтику и перемешивающие движения.
  - ✧ **Перистальтические движения** — продвигающие (пропульсивные) движения. Перистальтика — основной вид двигательной активности, продвигающей пищу (рис. 22-2, Б, В). Перистальтическое сокращение — результат выполнения местного рефлекса — *перистальтический, или миоэнтеральный, рефлекс*. Мышечные пласты кишечной трубки выполняют стереотипный моторный акт. Продольные мышечные пласты в сегменте, расположенном впереди продвигающегося содержимого, сокращаются с одновременным расслаблением собственных круговых мышц и круговых мышц соседнего сегмента. В норме волна перистальтики продвигается в анальном направлении. Перистальтический рефлекс вместе с анальным направлением движения перистальтики получил название *закон кишки*.
  - ✧ **Перемешивающие движения**. В некоторых отделах перистальтические сокращения выполняют функцию перемешивания, особенно там, где продвижение пищи задерживается сфинктерами. Могут возникать локальные чередующиеся сокращения, пережимающие кишку на 5–30 с, затем новые пережатия в другом месте и т.д. Перистальтические и пережимающие сокращения приспособлены для продвижения и перемешивания пищи в различных частях пищеварительного тракта.

Жевание

Жевание — комбинированное действие жевательных мышц, мышц губ, щёк и языка. Движения этих мышц координируют черепные нервы (V, VII, IX–XII пары). В контроле жевания участвуют не только ядра ствола мозга, но и гипоталамус, миндалина и кора больших полушарий.

- **Жевательный рефлекс** участвует в произвольно контролируемом акте жевания (регуляция растяжения жевательных мышц).
- **Зубы**. Передние зубы (резцы) обеспечивают режущее, задние зубы (коренные) — перемалывающее действие. Жевательные мышцы развивают при сжатии зубов силу для резцов в 15 кг и для коренных зубов в 50 кг.

Глотание

Глотание подразделяют на произвольную, глоточную и пищеводную фазы.

- **Произвольная фаза** начинается с завершения жевания и определения того момента, когда пища готова к проглатыванию. Пищевой комок продвигается в глотку, надавливая сверху на корень языка и имея сзади мягкое нёбо. С этого момента глотание становится непроизвольным, почти полностью автоматическим.
- **Глоточная фаза**. Пищевой комок стимулирует рецепторные зоны глотки, нервные сигналы поступают в ствол мозга (*центр глотания*), вызывая последовательные сокращения мышц глотки.
- **Пищеводная фаза глотания** отражает основную функцию пищевода — быстрое проведение пищи из глотки в желудок. В норме перистальтика пищевода бывает двух видов — первичная и вторичная.
  - ✧ **Первичная перистальтика** — продолжение волны перистальтики, которая начинается в глотке. Волна проходит от глотки до желудка в течение 5—10 с. Жидкость проходит быстрее.
  - ✧ **Вторичная перистальтика**. Если первичная перистальтическая волна не может продвинуть всю пищу из пищевода в желудок, то возникает вторичная перистальтическая волна, которую вызывает растяжение стенки пищевода оставшейся пищей. Вторичная перистальтика продолжается до тех пор, пока вся пища не перейдёт в желудок.
  - ✧ **Нижний сфинктер пищевода** (желудочно-пищеводный гладкомышечный сфинктер) располагается около места соединения пищевода с желудком. В норме происходит тоническое сокращение, предотвращающее попадание содержимого желудка (рефлюкса) в пищевод. В момент движения перистальтической волны по пищеводу сфинктер расслабляется (*рецептивное расслабление*).

Моторика желудка

Функционально желудок подразделяется на проксимальный резервуарный отдел и антральный насос. Резервуар состоит из дна и

приблизительно $^1/_3$ тела желудка. Антральный насос включает $^2/_3$ тела, антрум и пилорус. В стенке всех отделов желудка сильно развита мышечная оболочка, особенно в привратниковой (пилорической) части. Более того, циркулярный слой мышечной оболочки в месте перехода желудка в двенадцатиперстную кишку образует пилорический сфинктер, постоянно находящийся в состоянии тонического сокращения. Именно мышечная оболочка обеспечивает двигательные функции желудка: накопление пищи, перемешивание пищи с желудочными секретами и превращение её в полурастворённую форму (химус) и опорожнение химуса из желудка в двенадцатиперстную кишку.

- **Голодные сокращения желудка** возникают, когда желудок в течение нескольких часов остаётся без пищи. Голодные сокращения — ритмические перистальтические сокращения тела желудка — могут сливаться в непрерывное тетаническое сокращение, которое продолжается 2–3 мин. Выраженность голодных сокращений возрастает при низком уровне сахара в плазме крови.
- **Депонирование пищи**. Пища поступает в кардиальный отдел раздроблёнными порциями. Новые порции оттесняют предыдущие, что оказывает давление на стенку желудка и вызывает *ваго-вагальный рефлекс*, уменьшающий тонус мышечной оболочки. В результате создаются условия для поступления новых и новых порций, вплоть до полного расслабления стенки желудка, которое наступает при объёме полости желудка 1,0–1,5 л. Выделяют три вида расслабления резервуарного отдела желудка. Акт глотания вызывает *рецептивное расслабление*. Рефлекс запускается стимуляцией механорецепторов глотки, активирующих эфферентные волокна блуждающего нерва, которые тормозят мотонейроны ЭНС. Растяжение желудочного резервуара запускает *адаптивное расслабление*. Этот ваго-вагальный рефлекс запускается рецепторами растяжения желудочной стенки, активирующими эфферентные волокна блуждающего нерва, которые в свою очередь тормозят мотонейроны ЭНС. Наличие питательных веществ в тонкой кишке является пусковым механизмом *расслабления обратной связью*. Оно может осуществляться локальными рефлекторными желудочно-кишечными связями или выделением гормонов из слизистой оболочки кишки.

- **Перемешивание пищи.** В наполненном пищей и расслабленном желудке на фоне медленных спонтанных колебаний МП гладких мышц возникают слабые перистальтические волны — *перемешивающие волны.* Они распространяются по стенке желудка в направлении привратниковой части каждые 15–20 с. Эти медленные и слабые перистальтические волны на фоне появления ПД сменяются более мощными сокращениями мышечной оболочки (*перистальтические сокращения*), которые, проходя до пилорического сфинктера, также перемешивают химус.
- **Опорожнение желудка.** В зависимости от степени переваривания пищи и формирования жидкого химуса перистальтические сокращения становятся всё более сильными, способными не только перемешивать, но и продвигать химус в двенадцатиперстную кишку (рис. 22-3). По мере прогрессирующего опорожнения желудка перистальтические *выталкивающие сокращения* начинаются от верхних отделов тела и дна желудка, добавляя их содержимое к химусу привратникового отдела. Интенсивность этих сокращений в 5–6 раз больше, чем сила сокращений перемешивающей перистальтики. Каждая сильная волна перистальтики выдавливает несколько миллилитров химуса в двенадцатиперстную кишку, оказывая пропульсивное насосное действие (*пилорический насос).*
- **Регуляция опорожнения желудка**
  - ✧ **Темп опорожнения желудка** регулируется сигналами из желудка и двенадцатиперстной кишки.
  - ✧ **Увеличение объёма химуса** в желудке способствует интенсивному опорожнению. Скорость опорожнения изотониче-

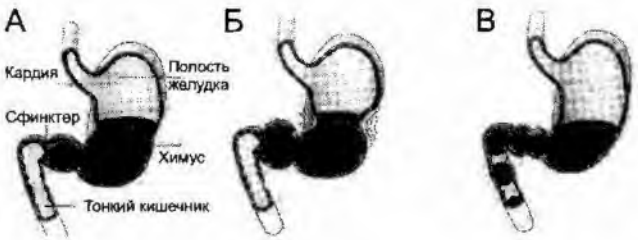


Рис. 22-3. Последовательные фазы опорожнения желудка. А, Б — пилорический сфинктер *закрыт;* В — пилорический сфинктер *открыт.*

ской, не калорийной жидкости пропорциональна объёму в резервуаре: больше начальный объём — большая скорость опорожнения. Это происходит не из-за повышения давления в желудке, а вследствие реализации местных рефлексов и усиления активности пилорического насоса.

- ✧ **Гастрин**, выделяющийся при растяжении стенки желудка, усиливает работу пилорического насоса и потенцирует перистальтическую активность желудка.
- ✧ **Эвакуация** содержимого желудка *тормозится кишечно-желудочными рефлексами* из двенадцатиперстной кишки.
- ✧ **Факторы**, вызывающие тормозные кишечно-желудочные рефлексы, — кислотность химуса в двенадцатиперстной кишке, растяжение стенки и раздражение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, возрастание осмоляльности химуса, увеличение концентрации продуктов расщепления белков и жиров.
- ✧ **Холецистокинин**, **желудочный ингибирующий пептид** *тормозят опорожнение желудка.*

Моторика тонкой кишки

Сокращения гладких мышц тонкого кишечника перемешивают и продвигают химус в просвете кишечника по направлению к толстому кишечнику. Три основных вида моторной деятельности, контролируемых ЭНС, влияют на перемещение химуса через тонкую кишку: сокращения в *межпищеварительном периоде* (через 2–3 ч после приёма пищи), *сокращения в пищеварительном периоде* и *мощные пропульсации*. В межпищеварительном периоде моторика кишки определяется активностью мигрирующего моторного комплекса. Сокращения большой амплитуды частотой 3 в минуту возникают в антральном отделе желудка и распространяются через двенадцатиперстную и тонкую кишку вплоть до тощей кишки. Моторика в межпищеварительном периоде минимизирует накопление концентрированной желчи и препятствует чрезмерному накоплению макрофлоры в тонкой кишке. Пищеварительный период характеризуется перемешивающими и перистальтическими сокращениями.

- **Перемешивающие сокращения** (рис. 22-2, В). Растяжение тонкой кишки вызывает перемешивающие сокращения (сегмен-

тации). Периодически сдавливая химус с частотой 2–3 раза в минуту (частоту задают *медленные электрические волны*), сегментации обеспечивают перемешивание пищевых частиц с пищеварительными секретами.

- **Перистальтика**. Перистальтические волны перемещаются по кишке со скоростью 0,5–2,0 см/с. Каждая волна затухает через 3–5 см, поэтому движение химуса происходит медленно (около 1 см/мин): для его прохождения от пилорического сфинктера до илеоцекальной заслонки требуется 3–5 ч.
- **Контроль перистальтики**. Поступление химуса в двенадцатиперстную кишку *усиливает* перистальтику. Такой же эффект оказывают желудочно-кишечный рефлекс, возникающий при растяжении желудка и распространяющийся по межмышечному сплетению от желудка, а также гастрин, холецистокинин, инсулин и серотонин. Секретин и глюкагон *тормозят* моторику тонкой кишки.
- **Илеоцекальный сфинктер** (циркулярное утолщение мышечной оболочки) и илеоцекальная заслонка (полулунные складки слизистой оболочки) предотвращают рефлюкс — попадание содержимого толстой кишки в тонкую. Складки заслонки плотно закрываются при повышении давления в слепой кишке, выдерживая давление в 50–60 см вод.ст. В нескольких сантиметрах от заслонки мышечная оболочка утолщена. Это илеоцекальный сфинктер. Сфинктер в норме не полностью перекрывает просвет кишки, что обеспечивает *медленное опорожнение* тощей кишки в слепую. Вызванное желудочно-кишечным рефлексом *быстрое опорожнение* расслабляет сфинктер, что существенно увеличивает перемещение химуса. В норме около 1500 мл химуса ежедневно поступает в слепую кишку.
- **Контроль функции илеоцекального сфинктера**. Рефлексы из слепой кишки контролируют степень сокращения илеоцекального сфинктера и интенсивность перистальтики тощей кишки. Растяжение слепой кишки усиливает сокращение илеоцекального сфинктера и тормозит перистальтику тощей кишки, задерживая её опорожнение. Эти рефлексы осуществляются на уровне энтерального сплетения и экстрамуральных симпатических ганглиев.

Моторика толстого кишечника

Толстая кишка подразделяется на функционально различные сегменты. Приблизительно они соответствуют восходящей кишке, поперечно-ободочной, нисходящей, сигмовидной и прямой кишке и внутреннему анальному сфинктеру. Роль восходящей кишки заключается в обработке химуса, поступающего из тощей кишки. Мощные пропульсивные сокращения из концевого отдела тощей кишки доставляют относительно большие объёмы жидкого химуса в восходящую кишку. Нервно-мышечные механизмы, аналогичные адаптивному расслаблению желудка, позволяют наполнять восходящую кишку без существенного увеличения внутрикишечного давления. Моторика восходящей кишки состоит из перистальтических пропульсаций в орто- и ретроградном направлении. Время пребывания содержимого в восходящей кишке составляет примерно 1,5 ч. Продвигающие пропульсации восходящей кишки контролируются сигналами обратной связи из поперечно-ободочной кишки. Поперечно-ободочная кишка предназначена для накопления и дегидратации фекальных масс. Время нахождения фекальных масс в ней составляет около 24 ч, и она является их главным накопительным резервуаром. Нисходящая кишка служит проводящей системой без длительной задержки фекальных масс. Ёмкость сигмовидной и прямой кишки составляет максимум 500 мл, и их растяжение приспособлено ко временному нахождению фекальных масс.

- **Перемешивающие сокращения**. Гладкая мышца продольного слоя мышечной оболочки от слепой до прямой кишки группируется в виде трёх полос, называемых лентами (*taenia coli*), что придаёт толстой кишке вид сегментарных мешкообразных расширений. Чередование мешкообразных расширений вдоль толстой кишки обеспечивает медленное продвижение, перемешивание и плотный контакт содержимого со слизистой оболочкой. Маятникообразные сокрашения происходят преимущественно посегментно, развиваются в течение 30 с и медленно расслабляются.
- **Передвигающие сокращения** — пропульсивная перистальтика в виде медленных и постоянных маятникообразных сокращений. Требуется не менее 8–15 ч для передвижения химуса от

илеоцекальной заслонки через ободочную кишку, чтобы химус превратился в фекальную массу.

- **Массированное передвижение**. От начала поперечной ободочной к сигмовидной кишке 1–3 раза в день проходит *усиленная перистальтическая волна* — массированное передвижение, продвигающее содержимое по направлению к прямой кишке. Во время усиленной перистальтики маятникообразные и сегментарные сокращения толстой кишки временно исчезают. Полная серия усиленных перистальтических сокращений продолжается 10–30 мин. Если фекальные массы продвигаются в прямую кишку, возникает позыв к дефекации. *Желудочно-кишечный и дуоденокишечный рефлексы* ускоряют массированное передвижение фекальных масс после приёма пищи. Эти рефлексы возникают в результате растяжения желудка и двенадцатиперстной кишки и осуществляются вегетативной нервной системой.

Дефекация

- **Функциональный сфинктер**. Обычно прямая кишка свободна от каловых масс. Это результат напряжения функционального сфинктера, расположенного в месте перехода сигмовидной кишки в прямую, и наличия острого угла в месте этого перехода, создающего дополнительное сопротивление наполнению прямой кишки.
- **Анальные сфинктеры**. Тоническое сокращение внутреннего и наружного анальных сфинктеров предотвращает постоянное вытекание фекалий через анальное отверстие (рис. 22-4, А). *Внутренний анальный сфинктер* — утолщение циркулярной гладкой мышцы, расположенное внутри анального отверстия. *Наружный анальный сфинктер* состоит из поперечнополосатых мышц, окружающих внутренний сфинктер. Наружный сфинктер иннервируется соматическими нервными волокнами полового нерва и находится под сознательным контролем. Безусловнорефлекторный механизм постоянно держит сфинктер сокращённым до тех пор, пока сигналы из коры больших полушарий не затормозят сокращение.
- **Рефлексы дефекации**. Регуляцию акта дефекации осуществляют рефлексы дефекации.

- **Собственный ректосфинктерный рефлекс** возникает при растяжении каловыми массами стенки прямой кишки. Афферентные сигналы через межмышечное нервное сплетение активируют перистальтические волны нисходящей, сигмовидной и прямой кишки, форсируя движение каловых масс к анальному отверстию. Одновременно расслабляется внутренний анальный сфинктер. Если в это же время поступают сознательные сигналы к расслаблению наружного анального сфинктера, начинается акт дефекации.
- **Парасимпатический рефлекс дефекации**, вовлекающий сегменты спинного мозга (рис. 22-4, А), усиливает собственный ректосфинктерный рефлекс. Сигналы от нервных окончаний в стенке прямой кишки поступают в спинной мозг, обратная импульсация идёт к нисходящей ободочной, сигмовидной и прямой кишке и анальному отверстию по парасимпатическим волокнам тазовых нервов. Эти импульсы значительно усиливают перистальтические волны и расслабление внутреннего и наружного анальных сфинктеров.

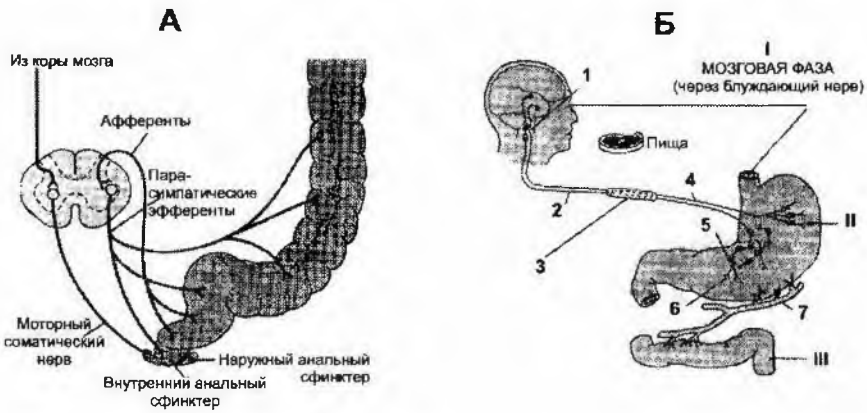


Рис. 22-4. Регуляция моторики (А) и секреции (Б). А — парасимпатический механизм рефлекса дефекации; Б — фазы желудочной секреции. II — желудочная фаза (местные и вагальные рефлексы, стимуляция выделения гастрина); III — кишечная фаза (нервный и гуморальный механизмы); 1 — центр блуждающего нерва (продолговатый мозг), 2 — афференты, 3 — ствол блуждающего нерва, 4 — секреторные волокна, 5 — нервные сплетения, 6 — гастрин, 7 — кровеносные сосуды.

- ✧ Афферентные импульсы, поступающие в спинной мозг во время дефекации, активируют ряд других эффектов (глубокий вдох, смыкание голосовой щели и сокращение мышц передней брюшной стенки).
- ✧ У новорождённых, а также при повреждении спинного мозга рефлексы дефекации вызывают автоматическое опорожнение толстой кишки в любое время, так как контроль со стороны сознания за произвольным сокращением и расслаблением наружного анального сфинктера отсутствует.

Ряд других рефлексов влияет на моторику толстой кишки. *Брюшинокишечный рефлекс* возникает при раздражении брюшины, он сильно тормозит кишечные рефлексы. При перитоните может возникнуть паралич моторики кишечника. *Почечно-кишечный и пузырно-кишечный рефлексы*, возникающие при раздражении почек и мочевого пузыря, тормозят моторику кишечника. *Соматокишечные рефлексы* тормозят моторику кишечника, когда раздражается кожа поверхности живота.

Газы желудочно-кишечного тракта

- **Источники газов** в просвете ЖКТ: заглатывание воздуха (аэрофагия), деятельность бактерий, диффузия газов из крови.
  - ✧ **Желудок**. Газы в желудке — смесь азота и кислорода из заглатываемого воздуха, который удаляется при отрыгивании.
  - ✧ **Тонкий кишечник** содержит мало газов, поступающих из желудка. В двенадцатиперстной кишке CO_2 накапливается вследствие реакции между соляной кислотой желудочного сока и бикарбонатами поджелудочного сока.
  - ✧ **Толстый кишечник**. Основное количество газов (CO_2, метан, водород и др.) создаётся деятельностью бактерий. Некоторые виды пищи: горох, бобы, капуста, огурцы, цветная капуста, уксус — вызывают значительное выделение газов из анального отверстия. В среднем в толстой кишке каждый день образуется 7–10 л газов и около 0,6 л выталкивается через анальное отверстие. Остающиеся газы абсорбируются слизистой кишечника и выделяются через лёгкие.

СЕКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

Экзокринные железы пищеварительной системы секретируют *пищеварительные ферменты* от ротовой полости до дистального отдела тощей кишки и выделяют *слизь* на всём протяжении ЖКТ. Секрецию регулируют вегетативная иннервация и многочисленные гуморальные факторы. Парасимпатическая стимуляция, как правило, стимулирует секрецию, а симпатическая — подавляет.

Секреция слюны. Три пары слюнных желёз (околоушные, нижнечелюстные, подъязычные), а также многие щёчные железы ежедневно секретируют 800–1500 мл слюны. Гипотоничная слюна включает серозный компонент, содержащий α-амилазу для переваривания крахмала, и слизистый компонент, содержащий муцин, который обволакивает пищевой комок и предохраняет слизистую оболочку ротовой полости от механического повреждения. *Околоушные* железы выделяют серозный, *нижнечелюстные и подъязычные* — слизистый и серозный, *щёчные* железы — только слизистый секрет. pH слюны колеблется от 6,0 до 7,0. Слюна содержит большое количество факторов, подавляющих рост бактерий (лизоцим, лактоферрин, ионы тиоцианата, эпидермальный фактор роста, стимулирующий рост слизистой желудка, вещества АВ0 групп крови) и связывающих Аг (секреторный IgA). Слюна предохраняет слизистую оболочку ротовой полости и глотки от повреждающего действия кислого желудочного содержимого, попадающего в ротовую полость при забросе из желудка. Слюна смачивает пищу, обволакивает пищевой комок, чтобы он легче проходил по пищеводу, осуществляет начальный гидролиз крахмала (α-амилаза) и жиров (лингвальная липаза). Смачивая полость рта, слюна облегчает речь. Наконец, слюна играет важную роль в потреблении воды; ощущение сухости рта, как результат снижения секреции слюны, заставляет субъекта пить. *Стимуляцию секреции слюны* осуществляет импульсация, поступающая по парасимпатическим нервным волокнам от верхнего и нижнего слюноотделительных ядер ствола мозга. Эти ядра возбуждаются вкусовыми и тактильными стимулами от языка и других областей ротовой полости и глотки, а также рефлексами, возникающими в желудке и верхнем отделе кишечника. Парасимпатическая стимуляция также усиливает кровоток в слюнных железах. Симпатическая стимуля-

ция влияет на кровоток в слюнных железах двухфазно: вначале ослабляет, вызывая сужение сосудов, а затем усиливает его.

Секреторная функция пищевода. Стенка пищевода содержит простые слизистые железы по всему протяжению; а ближе к желудку и в начальной части пищевода — сложные слизистые железы кардиального типа. Секрет желёз предохраняет пищевод от повреждающего действия поступающей пищи и от переваривающего действия забрасываемого желудочного сока.

Секреторная функция желудка

Внешнесекреторная функция желудка направлена на защиту стенки желудка от повреждений (в том числе самопереваривания) и на переваривание пищи. *Поверхностный эпителий* слизистой оболочки желудка вырабатывает муцины (слизь) и бикарбонат и выполняет защитную функцию, формируя слизисто-бикарбонатный барьер, находящийся на поверхности эпителия. Слизистая оболочка в различных отделах желудка содержит *кардиальные*, *фундальные* и *пилорические* железы. Кардиальные железы вырабатывают преимущественно слизь, фундальные (80% всех желёз желудка) — пепсиноген, соляную кислоту, внутренний фактор Касла и некоторое количество слизи; пилорические железы секретируют слизь и гастрин, и соматостатин.

Слизисто-бикарбонатный барьер

Слизисто-бикарбонатный барьер защищает слизистую оболочку от действия кислоты, пепсина и других потенциальных повреждающих агентов.

- **Слизь** постоянно секретируется на внутреннюю поверхность стенки желудка.
- **Бикарбонат** (ионы HCO_3^-), секретируемый поверхностными слизистыми клетками (рис. 22-5, I), оказывает нейтрализующее действие.
- **pH**. Слой слизи имеет градиент pH. На поверхности слоя слизи pH равен 2, а в примембранной части — более 7.
- **H^+**. Проницаемость плазмолеммы слизистых клеток желудка для H^+ различна. Она незначительна в мембране, обращённой в просвет органа (апикальной), и достаточно высока в базальной части. При механическом повреждении слизистой оболочки, при воздействии на неё продуктов окисления, ал-

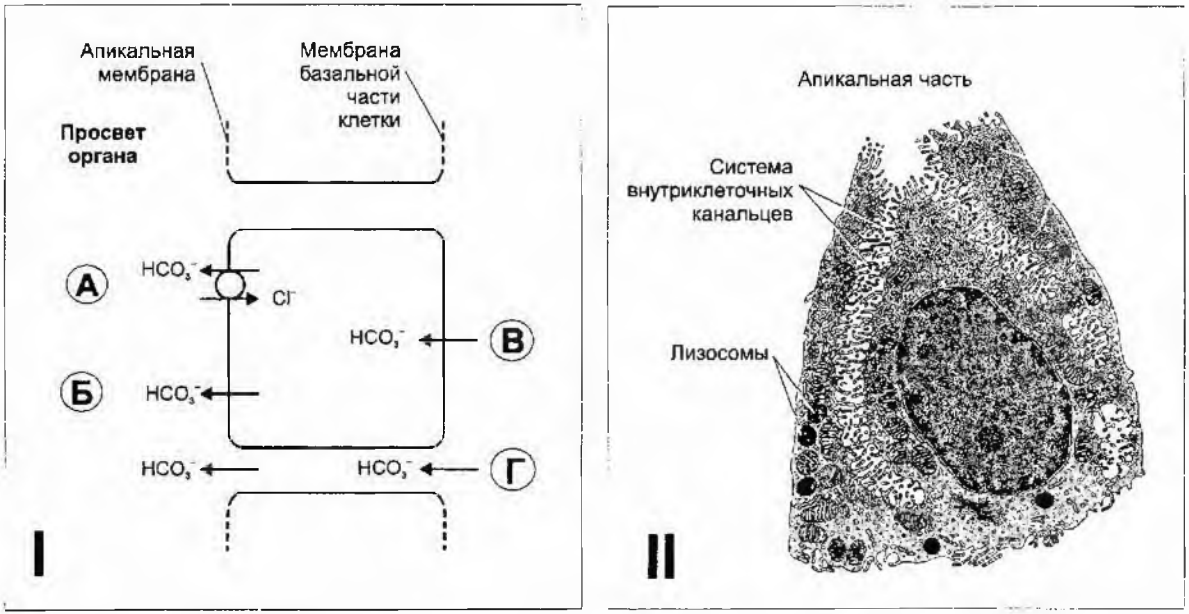


Рис. 22-5. Желудочная секреция. I — механизм секреции HCO_3^- эпителиальными клетками слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки: А — выход HCO_3^- в обмен на Cl^- стимулируют некоторые гормоны (например, глюкагон) и подавляет блокатор транспорта Cl^- фуросемид; Б — активный транспорт HCO_3^-, не зависящий от транспорта C^-; В и Г — транспорт HCO_3^- через мембрану базальной части клетки внутрь клетки и по межклеточным пространствам (зависит от гидростатического давления в подэпителиальной соединительной ткани слизистой оболочки); II — париетальная клетка. Система внутриклеточных канальцев значительно увеличивает площадь поверхности плазматической мембраны. В многочисленных митохондриях вырабатывается АТФ, обеспечивающий работу ионных насосов плазматической мембраны.

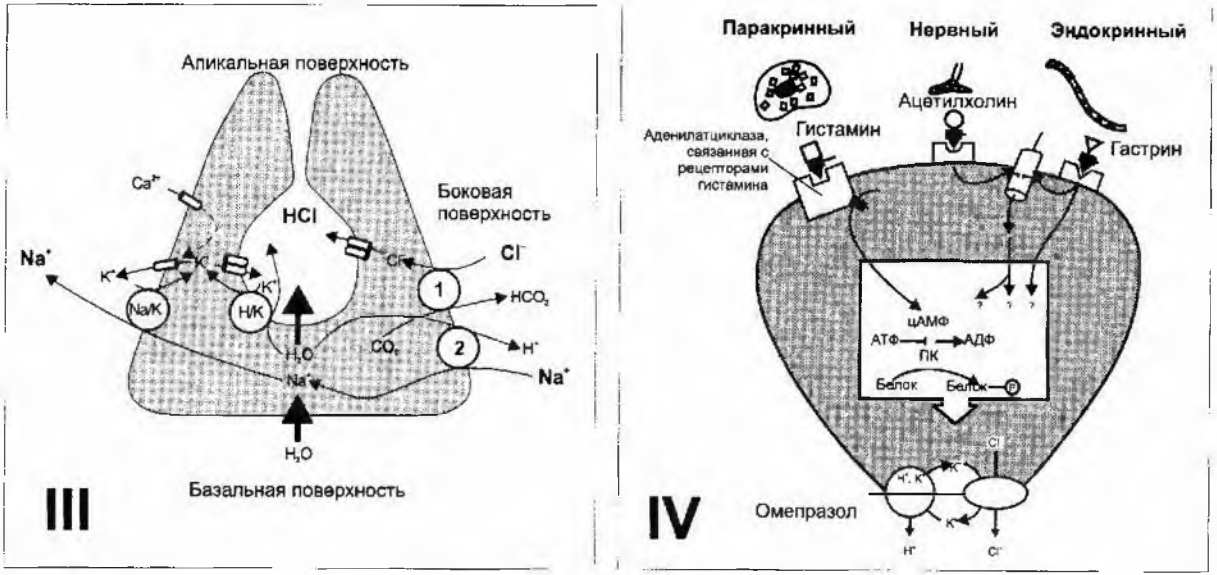


Рис. 22-5. *Продолжение.* III — париетальная клетка: транспорт ионов и секреция HCl. Na^+-, K^+-АТФаза участвует в транспорте K^+ внутрь клетки. Cl^- входит в клетку в обмен на HCO_3^- через мембрану боковой поверхности (1), а выходит через апикальную мембрану; 2 — обмен Na^+ на H^+. Одно из важнейших звеньев — выход H^+ через апикальную мембрану по всей поверхности внутриклеточных канальцев в обмен на K^+ при помощи H^+-, K^+-АТФазы; IV — регуляции активности париетальных клеток. Стимулирующее влияние гистамина опосредуется через цАМФ, тогда как эффекты ацетилхолина и гастрина — через увеличение притока Ca^{2+} в клетку. Простагландины снижают секрецию HCl, ингибируя аденилатциклазу, что приводит к уменьшению уровня внутриклеточного цАМФ. Блокатор H^+-, K^+-АТФазы (например, омепразол) снижает выработку HCl. ПК — протеинкиназа, активируемая цАМФ; фосфорилирует мембранные белки, усиливая работу ионных насосов [11].

коголя, слабых кислот или желчи концентрация H^+ в клетках возрастает, что приводит к их гибели и разрушению барьера.

- **Регуляция**. Секрецию бикарбоната и слизи *усиливают* глюкагон, простагландин Е, гастрин, эпидермальный фактор роста. Для предупреждения повреждения и восстановления повреждённого барьера применяют антисекреторные агенты (например, блокаторы гистаминовых рецепторов), простагландины, гастрин, аналоги сахаров (например, сукральфат).
- **Разрушение барьера**. При неблагоприятных условиях барьер разрушается в течение нескольких минут, происходят гибель клеток эпителия, отёк и кровоизлияния в собственном слое слизистой оболочки. Известны факторы, неблагоприятные для поддержания барьера:
  - ✧ нестероидные противовоспалительные препараты (например, аспирин, индометацин);
  - ✧ этанол;
  - ✧ соли желчных кислот;
  - ✧ *Helicobacter pylori* — грамотрицательная бактерия, выживающая в кислой среде желудка. *H. pylori* поражает поверхностный эпителий желудка и разрушает барьер, способствуя развитию гастрита и язвенного дефекта стенки желудка. Этот микроорганизм выделяют у 70% больных язвенной болезнью желудка и у 90% больных язвой двенадцатиперстной кишки или антральным гастритом.
- **Регенерация** эпителия, формирующего слой бикарбонатной слизи, происходит за счёт стволовых клеток, расположенных на дне желудочных ямок; время обновления клеток — около 3 сут.

  Стимуляторы регенерации:
  - ✧ гастрин из эндокринных клеток желудка;
  - ✧ гастрин-рилизинг-гормон из эндокринных клеток и окончаний волокон блуждающего нерва;
  - ✧ эпидермальный фактор роста, поступающий из слюнных, пилорических желёз, желёз двенадцатиперстной кишки и других источников.

Слизь. Помимо поверхностных клеток слизистой оболочки желудка, слизь секретируют клетки практически всех желёз желудка.

Пепсиноген. Главные клетки фундальных желёз синтезируют и секретируют предшественники пепсина (пепсиноген), а также не-

большое количество липазы и амилазы. Пепсиноген не обладает пищеварительной активностью. Под влиянием соляной кислоты и особенно ранее образовавшегося пепсина пепсиноген превращается в активный пепсин. Пепсин — протеолитический фермент, активный в кислой среде (оптимум pH 1,8–3,5). При pH около 5 он практически не обладает протеолитической активностью и за короткое время полностью инактивируется.

Внутренний фактор. Для всасывания витамина B_{12} в кишечнике необходим (внутренний) фактор Касла, синтезируемый париетальными клетками желудка. Фактор связывает витамин B_{12} и защищает его от разрушения ферментами. Комплекс внутреннего фактора с витамином B_{12} в присутствии ионов Ca^{2+} взаимодействует с рецепторами эпителиальной клетки дистального отдела подвздошной кишки. При этом витамин B_{12} поступает в клетку, а внутренний фактор высвобождается. Отсутствие внутреннего фактора приводит к развитию анемии.

Соляная кислота

Соляную кислоту (HCl) вырабатывают париетальные клетки, имеющие мощную систему внутриклеточных канальцев (рис. 22-5, II), значительно увеличивающих секреторную поверхность. Клеточная мембрана, обращённая в просвет канальцев, содержит *протонный насос* (H^+-, K^+-АТФаза), выкачивающий из клетки H^+ в обмен на K^+. *Хлорно-бикарбонатный анионообменник* встроен в мембрану боковой и базальной поверхности клеток: Cl^- входит в клетку в обмен на HCO_3^- через этот анионообменник и выходит в просвет канальцев. Таким образом, в просвете канальцев оказываются оба компонента соляной кислоты: и Cl , и H^+. Все остальные молекулярные компоненты (ферменты, ионные насосы, трансмембранные переносчики) направлены на сохранение ионного баланса внутри клетки, прежде всего на поддержание внутриклеточного pH.

Регуляция секреции соляной кислоты представлена на рис. 22-5, IV. Париетальная клетка активируется через м-холинорецепторы (блокатор — атропин), H_2-рецепторы гистамина (блокатор — циметидин) и рецепторы гастрина (блокатор — проглюмид). Указанные блокаторы или их аналоги, а также ваготомия используются для подавления секреции соляной кислоты. Существует ещё один способ уменьшить выработку соляной кислоты — блокада H^+-, K^+-АТФазы.

Желудочная секреция

Клинические понятия «желудочная секреция», «желудочный сок» подразумевают секрецию пепсина или соляной кислоты либо сочетанную секрецию пепсина и соляной кислоты.

- **Стимуляторы** секреции желудочного сока:
  - ✧ **пепсин** (оптимум ферментной активности при кислых значениях pH);
  - ✧ **Cl^- и H^+** (соляная кислота);
  - ✧ **гастрин (выделяется G-клетками)**;
  - ✧ **гистамин (выделяется энтерохромаффиноподобными клетками)**;
  - ✧ **ацетилхолин**.

Эффект действия гастрина, гистамина и ацетилхолина повышается, если они действуют одновременно.

- **Ингибиторы и блокаторы** секреции желудочного сока:
  - ✧ **желудочный ингибирующий пептид**;
  - ✧ **секретин**;
  - ✧ **соматостатин**;
  - ✧ **блокаторы рецепторов** гастрина, секретина, гистамина и ацетилхолина.

Торможение секреции кислоты желудком важно в двух аспектах. Секреция кислоты имеет значение только во время переваривания пищи. Избыток кислоты может повредить слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. Организмом выработана система для регуляции количества кислоты, секретируемой желудком. pH внутри просвета желудка является чувствительным регулятором секреции кислоты. Белки пищи обеспечивают буферность кислой среды выше 3. Однако если буферная ёмкость исчерпана или желудок пуст, то pH может падать ниже 3. В этом случае эндокринные клетки антрума секретируют соматостатин, который тормозит выделение гастрина и тем самым секрецию кислоты. Другим механизмом, тормозящим выделение кислоты желудком, является закисление полости двенадцатиперстной кишки. Закисление приводит к выделению секретина, который тормозит выделение гастрина. Кроме того, эндокринные клетки кишки выделяют несколько пептидов, называемых энтерогастронами, которые тормозят выделение кислоты желудком.

Фазы желудочной секреции

Желудочная секреция осуществляется в три фазы — мозговую, желудочную и кишечную (см. рис. 22-4, Б).

- **Мозговая фаза** начинается до поступления пищи в желудок, в момент приёма пищи. Вид, запах, вкус пищи усиливают секрецию желудочного сока. Нервные импульсы, вызывающие мозговую фазу, происходят из коры больших полушарий и центров голода в гипоталамусе и миндалине. Они передаются через моторные ядра блуждающего нерва и затем через его волокна к желудку. Секреция желудочного сока в этой фазе составляет до 20% секреции, связанной с приёмом пищи.
- **Желудочная фаза** начинается с поступления пищи в желудок. Поступившая пища вызывает ваго-вагальные рефлексы, местные рефлексы энтеральной нервной системы, выделение гастрина. Гастрин в течение нескольких часов, пока пища пребывает в желудке, стимулирует секрецию желудочного сока. Количество сока, выделяющегося в желудочной фазе, составляет 70% от общей секреции желудочного сока (1500 мл).
- **Кишечная фаза** связана с поступлением пищи в двенадцатиперстную кишку, что вызывает небольшой подъём секреции желудочного сока (10%) за счёт выделения гормона энтерооксинтина из слизистой оболочки кишки под влиянием растяжения и действия химических стимулов.

Регуляция желудочной секреции кишечными факторами

- Пища, поступившая из желудка в тонкую кишку, тормозит секрецию желудочного сока. Нахождение пищи в тонкой кишке вызывает тормозной *кишечно-желудочный рефлекс*, осуществляемый через энтеральную нервную систему, симпатические и парасимпатические волокна. Рефлекс инициируется растяжением стенки тонкой кишки, кислотой, содержащейся в краниальном отделе тонкой кишки, наличием продуктов белкового расщепления и раздражением слизистой оболочки кишки. Этот рефлекс — часть комплексного рефлекторного механизма, замедляющего переход пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку.
- Наличие кислоты, продуктов жирового и белкового расщепления, гипер- или гипоосмотических жидкостей или любых других раздражающих факторов в краниальных отделах

тонкой кишки вызывает выделение нескольких кишечных пептидных гормонов: секретина, желудочного ингибирующего пептида и VIP. *Секретин* — важнейший фактор, стимулирующий секрецию поджелудочной железы, — тормозит секрецию желудка. Желудочный ингибирующий пептид, VIP и соматостатин оказывают умеренное тормозное влияние на желудочную секрецию. В результате торможение желудочной секреции кишечными факторами является причиной замедленного поступления химуса из желудка в кишечник, когда тот уже заполнен.

Секреция желудка после приёма пищи. Секреция желудка через некоторое время после приёма пищи (2–4 ч) составляет несколько миллилитров желудочного сока за каждый час «межпищеварительного периода». В основном секретируется слизь и следы пепсина, практически без соляной кислоты. Однако эмоциональные стимулы часто увеличивают секрецию до 50 мл и более в час с высоким содержанием пепсина и соляной кислоты.

Секреторная функция поджелудочной железы

Ежедневно поджелудочная железа секретирует около 1 л сока. Сок поджелудочный железы (ферменты и бикарбонаты) в ответ на опорожнение желудка оттекает по длинному выводному протоку. Этот проток, соединившись с общим желчным протоком, формирует печёночно-поджелудочную ампулу, которая открывается на большом дуоденальном (фатеровом) сосочке в двенадцатиперстную кишку, будучи окружена жомом из ГМК (сфинктер Одди). Поступающий в просвет кишки сок поджелудочной железы содержит пищеварительные ферменты, необходимые для переваривания углеводов, белков и жиров, и большое количество бикарбонатных ионов, обеспечивающих нейтрализацию кислого химуса.

- **Протеолитические ферменты** — трипсин, химотрипсин, карбоксипептидаза, эластаза, а также расщепляющие макромолекулы ДНК- и РНК-нуклеазы. Трипсин и химотрипсин расщепляют белки до пептидов, а карбоксипептидаза расщепляет пептиды на отдельные аминокислоты. Протеолитические ферменты находятся в неактивной форме (трипсиноген, химотрипсиноген и прокарбоксипептидаза) и становятся активными только после поступления в просвет кишки. Трипсиноген активиру-

ется энтерокиназой из клеток слизистой оболочки кишечника, а также трипсином. Химотрипсиноген активируется трипсином, а прокарбоксипептидаза — карбоксипептидазой.

- **Липазы**. Жиры расщепляются панкреатической липазой (гидролизует триглицериды, ингибитор липазы — соли желчных кислот), холестеролэстеразой (гидролизует эфиры холестерола) и фосфолипазой (отщепляет жирные кислоты от фосфолипидов).
- **α-Амилаза** (панкреатическая) расщепляет крахмал, гликоген и большинство углеводов до ди- и моносахаридов.
- **Бикарбонатные ионы** секретируют эпителиальные клетки мелких и средних протоков. Механизм секреции HCO_3^- рассмотрен на рис. 22-5, I.
- **Фазы секреции** поджелудочной железы такие же, как и желудочной секреции, — мозговая (20% всей секреции), желудочная (5—10%) и кишечная (75%).
- **Регуляция секреции**. Секрецию сока поджелудочной железы стимулируют *ацетилхолин* и парасимпатическая стимуляция, вызывая наибольшее увеличение секреции ферментов. *Холецистокинин* значительно увеличивает выделение электролитов и ферментов; *секретин* и *VIP* стимулируют секрецию, богатую HCO_3 и H_2O. Стимуляторы секреции обладают эффектом мультипликации, т.е. эффект одновременного действия всех стимулов намного больше, чем сумма эффектов каждого стимула в отдельности.

Секреция жёлчи

Одной из многообразных функций печени является желчеобразующая (600—1000 мл в день). Жёлчь — сложный водный раствор, состоящий из органических соединений и неорганических веществ. Основные компоненты жёлчи — холестерин, фосфолипиды (главным образом, лецитин), соли желчных кислот (холаты), желчные пигменты (билирубин), неорганические ионы и вода. Жёлчь (первая порция жёлчи) постоянно секретируется гепатоцитами и по системе протоков (здесь к жёлчи добавляется стимулируемая секретином вторая порция, содержащая много ионов бикарбоната и натрия) поступает в общий печёночный и далее в общий жёлчный проток. Отсюда печёночная жёлчь опорожняется непосредственно

в двенадцатиперстную кишку или же поступает в пузырный проток, ведущий в желчный пузырь. Желчный пузырь накапливает и концентрирует жёлчь. Из желчного пузыря концентрированная жёлчь (пузырная жёлчь) по пузырному и далее по общему желчному протоку порциями выбрасывается в просвет двенадцатиперстной кишки. В тонком кишечнике жёлчь участвует в гидролизе и всасывании жиров.

- **Концентрирование жёлчи**. Объём желчного пузыря — от 30 до 60 мл, но за 12 ч в желчном пузыре может депонироваться до 450 мл печёночной жёлчи, так как вода, натрий, хлориды и другие электролиты постоянно всасываются через слизистую оболочку пузыря. Основный механизм абсорбции — активный транспорт натрия с последующим вторичным транспортом ионов хлора, воды и других компонентов. Концентрация жёлчи может увеличиваться в 5, максимально — в 20 раз.
- **Опорожнение желчного пузыря** за счёт ритмических сокращений его стенки происходит тогда, когда пища (особенно жирная) поступает в двенадцатиперстную кишку. Эффективное опорожнение желчного пузыря наступает при одновременном расслаблении сфинктера Одди. Прием значительного количества жирной пищи стимулирует полное опорожнение желчного пузыря в течение 1 ч. Стимулятор опорожнения желчного пузыря — холецистокинин, дополнительные стимулы поступают от холинергических волокон блуждающего нерва.
- **Функции желчных кислот**. Ежедневно гепатоциты синтезируют около 0,6 г гликохолевых и таурохолевых желчных кислот. Желчные кислоты — *детергенты*, они уменьшают поверхностное натяжение жировых частиц, что приводит к эмульгированию жира. Более того, желчные кислоты способствуют всасыванию жирных кислот, моноглицеридов, холестерола и других липидов. Без желчных кислот более 40% липидов пищи теряется с калом.
- **Кишечно-печёночная циркуляция желчных кислот**. Желчные кислоты всасываются из тонкой кишки в кровь и через воротную вену поступают в печень. Здесь они почти полностью абсорбируются гепатоцитами и снова секретируются в жёлчь. Таким способом желчные кислоты циркулируют до 18 раз, прежде чем они постепенно не будут удалены с калом. Этот процесс называется кишечно-печёночной циркуляцией.

Секреторная функция тонкой кишки

Ежедневно в тонком кишечнике образуется 2–3 л секрета (*кишечный сок*) с pH 7,5–8,0. Источники секрета — железы подслизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (бруннеровы железы) и часть эпителиальных клеток ворсинок и крипт.

- **Бруннеровы железы** секретируют слизь и бикарбонаты. Слизь, выделяемая бруннеровыми железами, защищает стенку двенадцатиперстной кишки от действия желудочного сока и нейтрализует соляную кислоту, поступающую из желудка.
- **Эпителиальные клетки ворсинок и крипт.** Бокаловидные клетки секретируют слизь, а энтероциты выделяют в просвет кишки воду, электролиты и ферменты.
- **Ферменты**. На поверхности энтероцитов в ворсинках тонкой кишки находятся *пептидазы* (расщепляют пептиды до аминокислот), *дисахаридазы* сукраза, мальтаза, изомальтаза и лактаза (расщепляют дисахариды на моносахариды) и *кишечная липаза* (расщепляет нейтральные жиры до глицерина и жирных кислот).
- **Регуляция секреции**. Секрецию *стимулируют* механическое и химическое раздражение слизистой оболочки (местные рефлексы), возбуждение блуждающего нерва, гастроинтестинальные гормоны (особенно холецистокинин и секретин). Секрецию тормозят влияния со стороны симпатической нервной системы.

Секреторная функция толстой кишки. Крипты толстой кишки выделяют слизь и бикарбонаты. Величину секреции регулируют механическое и химическое раздражение слизистой оболочки и локальные рефлексы энтеральной нервной системы. Возбуждение парасимпатических волокон тазовых нервов вызывает повышенное отделение слизи и одновременную активацию перистальтики толстой кишки. Сильные эмоциональные факторы могут стимулировать акты дефекации с периодическим выделением слизи без фекального содержимого («медвежья болезнь»).

ПЕРЕВАРИВАНИЕ ПИЩИ

Белки, жиры и углеводы в пищеварительном тракте превращаются в продукты, способные всасываться (пищеварение, переваривание). Продукты пищеварения, витамины, минералы и вода проходят

сквозь эпителий слизистой оболочки и поступают в лимфу и кровь (всасывание). Основу пищеварения составляет химический процесс гидролиза, осуществляемый пищеварительными ферментами.

- **Углеводы**. В пище содержатся *дисахариды* (сахароза и мальтоза) и *полисахариды* (крахмалы, гликоген), а также другие органические соединения углеводного характера. *Целлюлоза* в пищеварительном тракте не переваривается, так как у человека нет ферментов, способных её гидролизовать.
  - ✧ **Ротовая полость и желудок**. α-Амилаза расщепляет крахмал до дисахарида — мальтозы. За короткое время пребывания пищи в ротовой полости переваривается не более 5% всех углеводов. В желудке углеводы продолжают перевариваться в течение часа, прежде чем пища полностью перемешается с желудочным соком. За этот период до 30% крахмалов гидролизуется до мальтозы.
  - ✧ **Тонкая кишка**. α-Амилаза панкреатического сока заканчивает расщепление крахмалов до мальтозы и других дисахаридов. Содержащиеся в щёточной каёмке энтероцитов лактаза, сахараза, мальтаза и α-декстриназа гидролизуют дисахариды. Мальтоза расщепляется до глюкозы; лактоза — до галактозы и глюкозы; сахароза — до фруктозы и глюкозы. Образовавшиеся моносахариды всасываются в кровь.
- **Белки**
  - ✧ **Желудок**. Пепсин, активный при pH 2,0–3,0, превращает 10–20% белков в пептоны и некоторое количество полипептидов.
  - ✧ **Тонкая кишка**
    - ✦ Ферменты поджелудочной железы трипсин и химотрипсин *в просвете кишки* расщепляют полипептиды на ди- и трипептиды, карбоксипептидаза отщепляет аминокислоты от карбоксильного конца полипептидов. Эластаза переваривает эластин. В целом образуется немного свободных аминокислот.
    - ✦ На поверхности микроворсинок каёмчатых энтероцитов в двенадцатиперстной и тощей кишке находится трёхмерная густая сеть — гликокаликс, в котором расположены многочисленные пептидазы. Именно здесь эти ферменты осуществляют так называемое *пристеночное пищеварение*. Аминополипептидазы и дипептидазы расщепляют

полипептиды на ди- и трипептиды, а ди- и трипептиды превращают в аминокислоты. Затем аминокислоты, дипептиды и трипептиды легко транспортируются внутрь энтероцитов через мембрану микроворсинок.

- ✦ В каёмчатых энтероцитах имеется множество пептидаз, специфичных для связей между конкретными аминокислотами; в течение нескольких минут все оставшиеся ди- и трипептиды превращаются в отдельные аминокислоты. В норме более 99% продуктов переваривания белков всасывается в виде отдельных аминокислот. Очень редко всасываются пептиды.

- **Жиры** находятся в пище преимущественно в виде нейтральных жиров (триглицериды), а также фосфолипидов, холестерола и эфиров холестерола. Нейтральные жиры входят в состав пищи животного происхождения, их значительно меньше в растительной пище.
  - ✧ **Желудок**. Липазы расщепляют менее 10% триглицеридов.
  - ✧ **Тонкая кишка**
    - ✦ Переваривание жиров в тонкой кишке начинается с превращения крупных жировых частиц (глобул) в мельчайшие глобулы — *эмульгирование жиров* (рис. 22-6, I). Этот процесс начинается в желудке под влиянием перемешивания жиров с желудочным содержимым. В двенадцатиперстной кишке желчные кислоты и фосфолипид лецитин эмульгируют жиры до частиц размером 1 мкм, увеличивая общую поверхность жиров в 1000 раз.
    - ✦ Панкреатическая липаза расщепляет триглицериды на свободные жирные кислоты и 2-моноглицериды и способна в течение 1 мин переварить все триглицериды химуса, если они находятся в эмульгированном состоянии. Роль кишечной липазы в переваривании жиров невелика. Накопление моноглицеридов и жирных кислот в местах переваривания жиров останавливает процесс гидролиза, но этого не происходит, потому что мицеллы, состоящие из нескольких десятков молекул желчных кислот, удаляют моноглицериды и жирные кислоты в момент их образования (см. рис. 22-6, I). Мицеллы холатов транспортируют моноглицериды и жирные кислоты к микроворсинкам энтероцитов, где они всасываются.

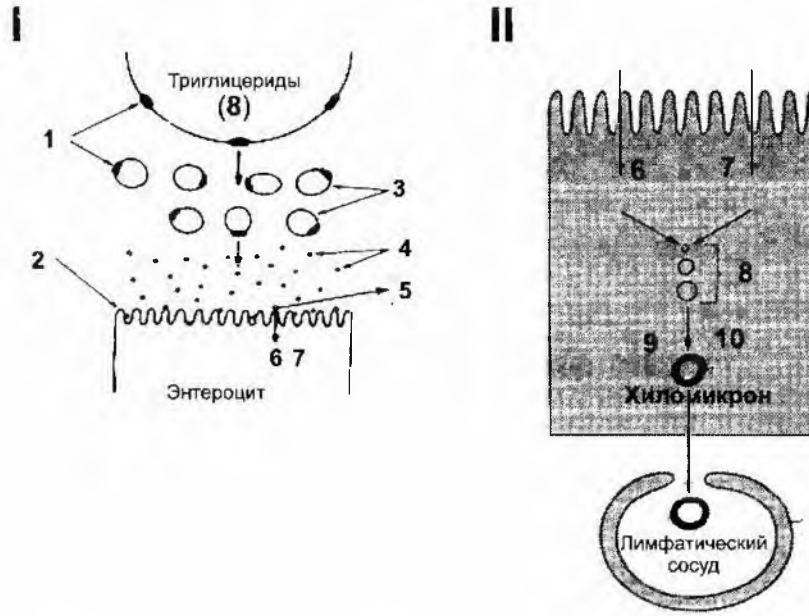


Рис. 22-6. Всасывание в тонком кишечнике. I — эмульгация, расщепление и поступление жиров в энтероцит; II — поступление и выход жиров из энтероцита. 1 — липаза, 2 — микроворсинки, 3 — эмульсия, 4 — мицеллы, 5 — соли желчных кислот, 6 — моноглицериды, 7 — свободные жирные кислоты, 8 — триглицериды, 9 — белок, 10 — фосфолипиды, 11 — хиломикрон [11].

✦ Фосфолипиды содержат жирные кислоты. Эфиры холестерола и фосфолипиды расщепляются специальными липазами поджелудочного сока: холестеролэстераза гидролизует эфиры холестерола, а фосфолипаза A_2 расщепляет фосфолипиды.

ВСАСЫВАНИЕ В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОМ ТРАКТЕ

Всасывание — движение воды и растворённых в ней веществ — продуктов пищеварения, а также витаминов и неорганических солей из просвета кишечника через однослойный каёмчатый эпителий в кровь и лимфу. Реально всасывание происходит в тонком

и отчасти в толстом кишечнике, в желудке всасываются только жидкости, в том числе алкоголь и вода.

Всасывание в тонкой кишке

В слизистой оболочке тонкого кишечника имеются циркулярные складки, ворсинки и крипты. За счёт складок площадь всасывания увеличивается в 3 раза, за счёт ворсинок и крипт — в 10 раз и за счёт микроворсинок каёмчатых клеток — в 20 раз. Суммарно складки, ворсинки, крипты и микроворсинки увеличивают площадь всасывания в 600 раз, а общая всасывающая поверхность тонкой кишки достигает 200 м^2. Однослойный цилиндрический каёмчатый эпителий содержит каёмчатые, бокаловидные, энтероэндокринные, панетовские и камбиальные клетки. Всасывание происходит через каёмчатые клетки.

- **Каёмчатые клетки** (энтероциты) имеют более 1000 микроворсинок на апикальной поверхности. Именно здесь присутствует гликокаликс. Эти клетки всасывают расщеплённые белки, жиры и углеводы.
  - ✧ **Микроворсинки** образуют всасывательную, или щёточную, каёмку на апикальной поверхности энтероцитов. Через всасывательную поверхность происходит активный и избирательный транспорт из просвета тонкого кишечника через каёмчатые клетки, базальную мембрану эпителия, межклеточное вещество собственного слоя слизистой оболочки, стенку кровеносных капилляров в кровь, а через стенку лимфатических капилляров (тканевые щели) — в лимфу.
  - ✧ **Межклеточные контакты.** Поскольку всасывание аминокислот, сахаров, глицеридов и т.п. происходит через клетки и внутренняя среда организма далеко не безразлична к содержимому кишечника (напомним, что просвет кишечника — внешняя среда), возникает вопрос, каким образом предупреждается проникновение содержимого кишечника во внутреннюю среду по пространствам между клетками эпителия. «Закрытие» реально существующих межклеточных пространств осуществляется за счёт специализированных межклеточных контактов, перекрывающих щели между эпителиальными клетками. Каждая клетка в пласте эпителия по всей окружности в апикальной области имеет

сплошной пояс плотных контактов, предупреждающих поступление содержимого кишечника в межклеточные щели.

- **Вода**. Гипертоничность химуса вызывает движение воды из плазмы в химус, само же трансмембранное перемещение воды происходит посредством диффузии, подчиняясь законам осмоса. Скорость абсорбции зависит от региона ЖКТ и осмоляльности в просвете кишечника. Двенадцатиперстная, тощая и подвздошная кишка абсорбируют большую часть ежедневного поступления воды в ЖКТ. Толстая кишка в норме абсорбирует около 1,4 л воды, поступающей в ЖКТ, хотя она способна абсорбировать до 4,5 л воды. Каёмчатые *клетки крипт* выделяют в просвет кишки Cl^-, что инициирует поток Na^+, других ионов и воды в том же направлении. Одновременно *клетки ворсинок* «накачивают» Na^+ в межклеточное пространство и таким образом компенсируют перемещение Na^+ и воды из внутренней среды в просвет кишечника. Микроорганизмы, являющиеся причиной диареи, вызывают потерю воды путём угнетения процесса поглощения Na^+ клетками ворсинок и усиления гиперсекреции Cl^- клетками крипт. Ежедневный оборот воды в пищеварительном канале (приход) равен расходу — составляет 9 л.
- **Натрий**. Ежедневно в организм поступает 5–8 г натрия, 20–30 г натрия секретируется с пищеварительными соками. Чтобы предотвратить потери натрия, выделяемого с калом, кишечнику необходимо всасывать 25–35 г натрия, что примерно равно $^1/_7$ общего содержания натрия в организме. Большая часть Na^+ всасывается посредством активного транспорта. Активный транспорт Na^+ связан с всасыванием глюкозы, некоторых аминокислот и ряда других веществ. Наличие глюкозы в кишечнике облегчает реабсорбцию Na^+. Это является физиологической основой для восстановления потерь воды и Na^+ при диарее с помощью выпиваемой подсоленной воды с глюкозой. Обезвоживание увеличивает секрецию альдостерона. Альдостерон в течение 2–3 ч активирует все механизмы усиления всасывания Na^+. Повышение абсорбции Na^+ влечёт за собой увеличение всасывания воды, Cl^- и других ионов. Тощая кишка абсорбирует более

половины общего количества Na^+, подвздошная и толстая абсорбируют остающийся натрий.

- **Хлор**. Ионы Cl^- секретируются в просвет тонкой кишки через ионные каналы, активируемые цАМФ. Энтероциты всасывают Cl^- вместе с Na^+ и K^+, и натрий служит переносчиком. Движение Na^+ через эпителий создаёт электронегативность химуса и электропозитивность в межклеточных пространствах. Ионы Cl^- движутся вдоль этого электрического градиента, «следуя» за ионами Na^+.
- **Бикарбонат**. Всасывание бикарбонатных ионов ассоциировано со всасыванием ионов Na^+. В обмен на всасывание Na^+ ионы H^+ секретируются в просвет кишечника, соединяются с бикарбонатными ионами и образуют H_2CO_3, которая диссоциирует на H_2O и CO_2. Вода остаётся в химусе, а углекислый газ всасывается в кровь и выделяется лёгкими.
- **Калий**. В среднем в организм поступает 4 г калия ежедневно. Некоторое количество ионов K^+ секретируется вместе со слизью в полость кишечника; большая часть ионов K^+ всасывается через слизистую оболочку путём диффузии и активного транспорта.
- **Кальций**. Количество Ca^{2+} поступающего в ЖКТ ежедневно, составляет около 1 г. Кальций абсорбируется главным образом в двенадцатиперстной и тощей кишке. Этот процесс регулируется концентрацией циркулирующего в плазме Ca^{2+}. От 30 до 80% поглощённого кальция всасывается в тонкой кишке путём активного транспорта и диффузии. Активный транспорт Ca^{2+} усиливает 1,25-дигидроксикальциферол. Белки активируют абсорбцию Ca^{2+}, фосфаты и оксалаты тормозят её.
- **Другие ионы**. Ионы железа, магния, фосфаты активно всасываются из тонкой кишки. С пищей железо (около 12–15 мг ежедневно) поступает в виде Fe^{3+}, в желудке железо переходит в растворимую форму Fe^{2+} и всасывается в краниальных отделах кишечника. Абсорбция железа регулируется запасами его в энтероцитах в форме ферритина и концентрацией железа в плазме.
- **Витамины**. Водорастворимые витамины всасываются очень быстро; всасывание жирорастворимых витаминов A, D, E и K зависит от всасывания жиров. Если отсутствуют фермен-

ты поджелудочной железы или жёлчь не поступает в кишечник, то всасывание этих витаминов нарушается. Большинство витаминов всасывается в краниальных отделах тонкой кишки, за исключением витамина B_{12}. Этот витамин соединяется с внутренним фактором (белком, секретируемым в желудке), и образовавшийся комплекс всасывается в подвздошной кишке.

- **Моносахариды**. Всасывание глюкозы и фруктозы в щёточной каёмке энтероцитов тонкого кишечника обеспечивает белком-переносчиком GLUT5. GLUT2 базолатеральной части энтероцитов осуществляет выход сахаров из клеток. 80% углеводов всасывается преимущественно в виде глюкозы; 20% приходится на фруктозу и галактозу. Транспорт глюкозы и галактозы зависит от количества Na^+ в полости кишечника. Высокая концентрация Na^+ на поверхности слизистой кишечника облегчает, а низкая — тормозит движение моносахаридов внутрь эпителиальных клеток. Это объясняется тем, что глюкоза и Na^+ имеют общий переносчик. Na^+ движется внутрь кишечных клеток по градиенту концентрации (вместе с ним перемещается глюкоза) и высвобождается в клетке. Далее Na^+ активно перемещается в межклеточные пространства, а глюкоза за счёт вторичного активного транспорта (энергия этого транспорта обеспечивается косвенно за счёт активного транспорта Na^+) поступает в кровь.
- **Аминокислоты**. Всасывание аминокислот в кишечнике происходит при помощи переносчиков, кодируемых генами *SLC*. Нейтральные аминокислоты: фенилаланин и метионин — всасываются посредством вторичного активного транспорта за счёт энергии активного транспорта натрия. Na^+-независимые переносчики осуществляют перенос части нейтральных и щелочных аминокислот. Специальные переносчики транспортируют дипептиды и трипептиды в энтероциты, где они расщепляются до аминокислот и затем путём простой и облегчённой диффузии поступают в межклеточную жидкость. Приблизительно 50% переваренных белков поступает из пищи, 25% — из пищеварительных соков и 25% — из отторгаемых клеток слизистой оболочки.

- **Жиры** (рис. 22-6, II). Моноглицериды, холестерол и жирные кислоты, доставленные мицеллами к энтероцитам, всасываются в зависимости от их размера. Жирные кислоты, содержащие менее 10–12 углеродных атомов, проходят сквозь энтероциты непосредственно в воротную вену и оттуда поступают в печень в виде свободных жирных кислот. Жирные кислоты, содержащие более 10–12 углеродных атомов, в энтероцитах превращаются в триглицериды. Некоторое количество всосавшегося холестерола превращается в эфиры холестерола. Триглицериды и эфиры холестерола покрываются пластом из белков, холестерола и фосфолипида, образуя хиломикроны, которые покидают энтероцит и входят в лимфатические сосуды.

Всасывание в толстой кишке. Каждый день через илеоцекальную заслонку проходит около 1500 мл химуса, но ежедневно толстая кишка всасывает от 5 до 8 л жидкости и электролитов. Основная часть воды и электролитов всасывается в толстой кишке, оставляя не более 100 мл жидкости и немного Na^+ и Cl^- в составе кала. Всасывание происходит преимущественно в проксимальной части толстой кишки, дистальный отдел служит для накопления отходов и формирования кала. Слизистая оболочка толстой кишки активно всасывает Na^+ и вместе с ним Cl^-. Всасывание Na^+ и Cl^- создаёт осмотический градиент, который вызывает движение воды через слизистую оболочку кишечника. Слизистая оболочка толстой кишки секретирует бикарбонаты в обмен на эквивалентное количество абсорбируемого Cl^-. Бикарбонаты нейтрализуют кислотные конечные продукты деятельности бактерий толстой кишки.

Формирование кала. В состав кала входит $^3/_4$ воды и $^1/_4$ плотного вещества. В плотном веществе содержится 30% бактерий, 10–20% жира, 10–20% неорганических веществ, 2–3% белка и 30% непереваренных остатков пищи, пищеварительных ферментов, слущенного эпителия. Бактерии толстой кишки участвуют в переваривании небольшого количества целлюлозы, образуют витамины K, B_{12}, тиамин, рибофлавин и различные газы (углекислый, водород и метан). Коричневый цвет кала определяется производными билирубина — стеркобилином и уробилином. Запах создаётся деятельностью бактерий и зависит от бактериальной флоры человека и состава принимаемой пищи. Вещества, придающие калу характерный запах, — индол, скатол, меркаптаны и сероводород.

Обобщение главы

Мускулатура ЖКТ представлена гладкими мышцами, обладающими свойствами функционального электрического синцития.

Главными формами электрической активности мускулатуры ЖКТ являются медленные волны и потенциалы действия.

Симпатический, парасимпатический и энтеральный отделы вегетативной нервной системы иннервируют пищеварительный тракт.

Энтеральная нервная система (ЭНС) функционирует как малый мозг в кишке.

Энтеральные моторные нейроны могут возбуждать или тормозить гладкую мускулатуру.

Энтеральные тормозные мотонейроны к мускулатуре сфинктеров обычно инактивны и периодически активируются во время открытия сфинктеров и прохождения содержимого кишечника.

Желудочный резервуар (дно и тело желудка) и антральный насос различаются формами моторной активности.

Ваго-вагальные рефлексы играют важную роль в контроле моторной функции желудка.

Сигналы обратной связи из двенадцатиперстной кишки определяют скорость опорожнения желудка.

Мигрирующий моторный комплекс тонкой кишки определяет моторику кишечника в межпищеварительном периоде.

Перемешивающие движения являются главными в моторике тонкой кишки во время пищеварительного процесса.

Мощные пропульсивные сокращения защищают кишечник от повреждающих агентов.

Моторная функция толстой кишки заключается в накоплении и дегидратации фекальных масс.

Слюна способствует проглатыванию пищи, перевариванию углеводов и транспорту иммуноглобулинов, противодействующих патогенным агентам.

Желудок приготовляет химус к перевариванию пищи в тонком кишечнике.

Париетальные клетки секретируют соляную кислоту и внутренний фактор, а главные клетки секретируют пепсиноген.

Гастрин играет важную роль в стимуляции секреции желудка.

Кислотность желудочного секрета создаёт барьер, препятствующий проникновению микробов в ЖКТ.

Секреторная функция желудка находится под нервным и гуморальным контролем и включает три фазы: мозговую, желудочную и кишечную.

Секрет поджелудочной железы нейтрализует кислотность химуса и содержит ферменты, участвующие в переваривании углеводов, жиров и белков.

Секретин стимулирует поджелудочную железу к выработке жидкого секрета, богатого бикарбонатами, способными нейтрализовать кислый химус.

Холецистокинин стимулирует поджелудочную железу к выработке секрета, богатого ферментами.

Желчные соли играют важную роль во всасывании жира в кишечнике.

Белки расщепляются до аминокислот, дипептидов и трипептидов, прежде чем они поступят в энтероциты и транспортируются в кровь.

Жиры абсорбируются энтероцитами в упакованном виде и секретируются в форме хиломикронов в лимфу.

Углеводы перевариваются до мальтозы, мальтотриозы и декстринов и затем расщепляются ферментами щеточной каёмки до моносахаридов и поступают в энтероциты.

Глава 23

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Сердечно-сосудистая система представлена сердцем, кровеносными сосудами и кровью. Она обеспечивает кровоснабжение органов и тканей, транспортируя к ним кислород, метаболиты и гормоны, доставляя CO_2 из тканей в лёгкие, а другие продукты метаболизма — в почки, печень и другие органы. Эта система также переносит различные клетки, находящиеся в крови, как внутри системы, так и между сосудистой системой и межклеточной жидкостью. Она обеспечивает распространение воды в организме, участвует в работе иммунной системы. Другими словами, основная функция сердечно-сосудистой системы — *транспортная*. Эта система также жизненно необходима для регуляции гомеостаза (например, для поддержания температуры тела, кислотно-щелочного равновесия — КЩР и др.).

СЕРДЦЕ

Движение крови по сердечно-сосудистой системе осуществляется сердцем, являющимся мышечным насосом, который разделён на правую и левую части. Каждая из частей представлена двумя камерами — предсердием и желудочком. Непрерывная работа миокарда (сердечной мышцы), характеризуется чередованием систолы (сокращения) и диастолы (расслабления).

- Из левых отделов сердца кровь нагнетается в аорту, через артерии и артериолы поступает в капилляры, где и происходит обмен между кровью и тканями. Через венулы кровь направляется в систему вен и далее в правое предсердие. Это **большой круг кровообращения** — *системная циркуляция*.
- Из правого предсердия кровь поступает в правый желудочек, который перекачивает её через сосуды лёгких. Это **малый круг кровообращения** — *лёгочная циркуляция*.

Сердце сокращается в течение жизни человека до 4 млрд раз, выбрасывая в аорту и способствуя поступлению в органы и ткани до 200 млн л крови. В физиологических условиях сердечный выброс составляет от 3 до 30 л/мин. При этом кровоток в различных органах (в зависимости от напряжённости их функционирования) варьирует, увеличиваясь при необходимости приблизительно вдвое.

Оболочки сердца

Стенки всех четырёх камер имеют три оболочки: эндокард, миокард и эпикард.

- **Эндокард** выстилает изнутри предсердия, желудочки и лепестки клапанов — митрального, трёхстворчатого, клапана аорты и клапана лёгочного ствола.
- **Миокард** состоит из рабочих (сократительных), проводящих и секреторных кардиомиоцитов.
  - ✧ **Рабочие кардиомиоциты** содержат сократительный аппарат и депо Ca^{2+} (цистерны и трубочки саркоплазматического ретикулума). Эти клетки при помощи межклеточных контактов (вставочные диски) объединены в так называемые сердечные мышечные волокна — *функциональный синцитий* (совокупность кардиомиоцитов в пределах каждой камеры сердца).
  - ✧ **Проводящие кардиомиоциты** образуют проводящую систему сердца, в том числе так называемые *водители ритма.*
  - ✧ **Секреторные кардиомиоциты**. Часть кардиомиоцитов предсердий (особенно правого) синтезирует и секретирует вазодилататор атриопептин — гормон, регулирующий АД.
- **Функции миокарда**: возбудимость, автоматизм, проводимость и сократимость.
  - ✧ Под влиянием различных воздействий (нервной системы, гормонов, различных ЛС) функции миокарда изменяются: влияние на частоту автоматических сокращений сердца (ЧСС) обозначают термином «**хронотропное действие**» (может быть положительным и отрицательным), влияние на силу сокращений (т.е. на сократимость) — «**инотропное действие**» (положительное или отрицательное), воздействие на скорость предсердно-желудочкового проведения (что отражает функцию проводимости) — «**дромотропное действие**» (положительное или отрицательное), на возбудимость —

«**батмотропное действие**» (также положительное или отрицательное).

- **Эпикард** формирует наружную поверхность сердца и переходит (практически слит с ним) в париетальный перикард — париетальный листок околосердечной сумки, содержащей 5—20 мл перикардиальной жидкости.

Клапаны сердца

Эффективная насосная функция сердца зависит от однонаправленного движения крови из вен в предсердия и далее в желудочки, создаваемого четырьмя клапанами (на входе и выходе обоих желудочков, рис. 23-1). Все клапаны (атриовентрикулярные и полулунные) закрываются и открываются пассивно.

- **Предсердно-желудочковые клапаны**: *трёхстворчатый* клапан в правом желудочке и *двустворчатый* (митральный) клапан в левом — препятствуют обратному поступлению крови из желудочков в предсердия. Клапаны закрываются при градиенте давления, направленном в сторону предсердий, т.е. когда давление в желудочках превышает давление в предсердиях. Когда же давление в предсердиях становится выше давления в желудочках, клапаны открываются.
- **Полулунные** клапаны: *аортальные* и *лёгочной артерии* — расположены на выходе из левого и правого желудочков соответственно. Они предотвращают возврат крови из артериальной системы в полости желудочков. Оба клапана представлены тремя плотными, но очень гибкими «кармашками», имеющими полулунную форму и прикреплёнными симметрично вокруг клапанного кольца. «Кармашки» открыты в просвет аорты или лёгочного ствола, и когда давление в этих крупных сосудах начинает превышать давление в желудочках (т.е. когда последние начинают расслабляться в конце систолы), «кармашки» расправляются кровью, заполняющей их под давлением, и плотно смыкаются по своим свободным краям — клапан захлопывается (закрывается).

Тоны сердца

Выслушивание (аускультация) стетофонендоскопом левой половины грудной клетки позволяет услышать два тона сердца — I

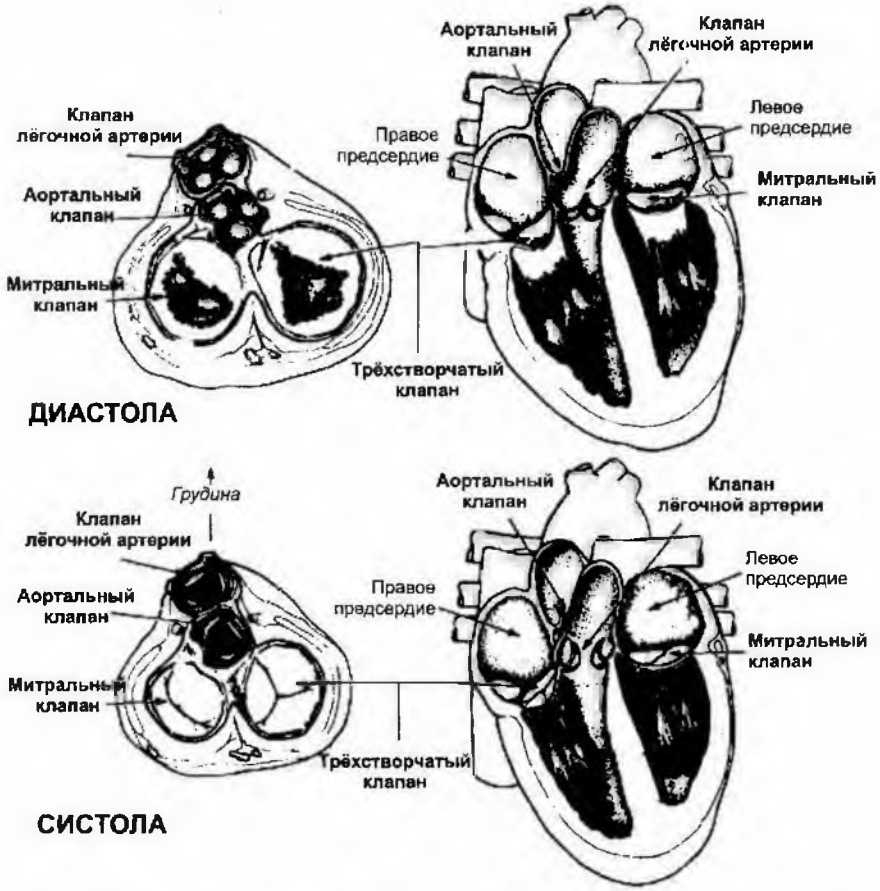


Рис. 23-1. Клапаны сердца. *Слева* — поперечные (в горизонтальной плоскости) срезы через сердце, зеркально развёрнутые относительно схем справа. *Справа* — фронтальные срезы через сердце. *Вверху* — диастола, *внизу* — систола.

и II. I тон связан с закрытием АВ-клапанов в начале систолы, II — с закрытием полулунных клапанов аорты и лёгочной артерии в конце систолы. Причина возникновения тонов сердца — вибрация напряжённых клапанов сразу же после закрытия совместно с

вибрацией прилежащих сосудов, стенки сердца и крупных сосудов в области сердца.

Продолжительность I тона составляет 0,14 с, II тона — 0,11 с. II тон сердца имеет более высокую частоту, чем I. Звучание I и II тонов сердца наиболее близко передаёт сочетание звуков при произнесении словосочетания «ЛАБ–ДАБ». Помимо I и II тонов, иногда можно выслушать дополнительные тоны сердца — III и IV, в подавляющем большинстве случаев отражающие наличие сердечной патологии.

Кровоснабжение сердца

Стенку сердца снабжают кровью правая и левая венечные (коронарные) артерии. Обе венечные артерии отходят от основания аорты (вблизи места прикрепления створок аортального клапана). Задняя стенка левого желудочка, некоторые отделы перегородки и большая часть правого желудочка кровоснабжаются правой венечной артерией. Остальные отделы сердца получают кровь из левой венечной артерии.

- ✧ При сокращении левого желудочка миокард пережимает венечные артерии и поступление крови к миокарду практически прекращается — 75% крови по венечным артериям притекает к миокарду во время расслабления сердца (диастола) и низкого сопротивления сосудистой стенки. Для адекватного коронарного кровотока диастолическое давление крови не должно опускаться ниже 60 мм рт.ст.
- ✧ При физической нагрузке коронарный кровоток усиливается, что связано с усиленной работой сердца, снабжающего мышцы кислородом и питательными веществами. Венечные вены, собирая кровь от большей части миокарда, впадают в венечный синус в правом предсердии. От некоторых областей, расположенных преимущественно в «правом сердце», кровь поступает непосредственно в сердечные камеры.

Иннервация сердца

Работу сердца контролируют сердечные центры продолговатого мозга и моста через парасимпатические и симпатические волокна (рис. 23-2). Холинергические и адренергические (преимущественно безмиелиновые) волокна образуют в стенке сердца несколько

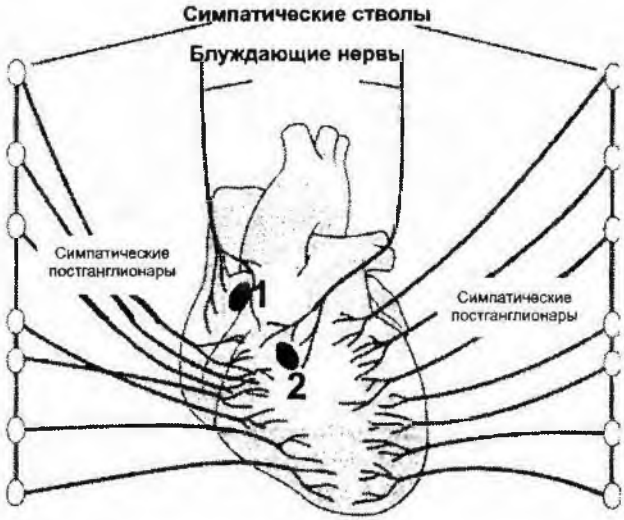


Рис. 23-2. Иннервация сердца. 1 — синусно-предсердный узел, 2 — предсердно-желудочковый узел (АВ-узел).

нервных сплетений, содержащих внутрисердечные ганглии. Скопления ганглиев в основном сосредоточены в стенке правого предсердия и в области устьев полых вен.

- **Парасимпатическая иннервация.** Преганглионарные парасимпатические волокна для сердца проходят в составе блуждающего нерва с обеих сторон. Волокна правого блуждающего нерва иннервируют правое предсердие и образуют густое сплетение в области синусно-предсердного узла. Волокна левого блуждающего нерва подходят преимущественно к АВ-узлу. Именно поэтому правый блуждающий нерв оказывает влияние главным образом на ЧСС, а левый — на АВ-проведение. Желудочки имеют менее выраженную парасимпатическую иннервацию.
  - ✧ **Эффекты парасимпатической стимуляции**: сила сокращений предсердий уменьшается — отрицательный инотропный эффект, ЧСС снижается — отрицательный хронотропный эффект, предсердно-желудочковая задержка проведения увеличивается — отрицательный дромотропный эффект.

- **Симпатическая иннервация**. Преганглионарные симпатические волокна для сердца идут от боковых рогов верхних грудных сегментов спинного мозга. Постганглионарные адренергические волокна образованы аксонами нейронов, содержащихся в ганглиях симпатической нервной цепочки (звёздчатый и отчасти верхний шейный симпатические узлы). Они подходят к органу в составе нескольких сердечных нервов и равномерно распределяются по всем отделам сердца. Терминальные ветви пронизывают миокард, сопровождают венечные сосуды и подходят к элементам проводящей системы. Миокард предсердий имеет более высокую плотность адренергических волокон. Каждый пятый кардиомиоцит желудочков снабжается адренергической терминалью, заканчивающейся на расстоянии 50 мкм от плазмолеммы кардиомиоцита.
  - ✧ **Эффекты симпатической стимуляции**: сила сокращений предсердий и желудочков увеличивается — положительный инотропный эффект, ЧСС возрастает — положительный хронотропный эффект, интервал между сокращениями предсердий и желудочков (т.е. задержка проведения в АВ-соединении) укорачивается — положительный дромотропный эффект.
- **Афферентная иннервация**. Чувствительные нейроны ганглиев блуждающих нервов и спинномозговых узлов (C_8–Th_6) образуют свободные и инкапсулированные нервные окончания в стенке сердца. Афферентные волокна проходят в составе блуждающих и симпатических нервов.

СВОЙСТВА МИОКАРДА

Основные свойства сердечной мышцы — возбудимость; автоматизм; проводимость, сократимость.

Возбудимость

Возбудимость — свойство отвечать на раздражение электрическим возбуждением в виде изменений мембранного потенциала (МП) с последующей генерацией ПД. Электрогенез в виде МП и ПД определяется разностью концентраций ионов по обе стороны мембраны, а также активностью ионных каналов и ионных насосов. Через поры ионных каналов ионы проходят по электро-

химическому градиенту, тогда как ионные насосы обеспечивают движение ионов против электрохимического градиента. В кардиомиоцитах наиболее распространённые каналы — для ионов Na^+, K^+, Ca^{2+} и Cl^-.

- МП покоя кардиомиоцита составляет −90 мВ. Стимуляция порождает распространяющийся ПД, который вызывает сокращение (рис. 23-3). Деполяризация развивается быстро, как в скелетной мышце и нерве, но, в отличие от последних, МП возвращается к исходному уровню не сразу, а постепенно.
- Деполяризация длится около 2 мс, фаза плато и реполяризация продолжаются 200 мс и более. Как и в других возбудимых тканях, изменение внеклеточного содержания K^+ влияет на МП; изменения внеклеточной концентрации Na^+ воздействуют на величину ПД.
  - ✧ Быстрая начальная деполяризация (**фаза 0**) возникает вследствие открытия потенциалзависимых быстрых Na^+-каналов, ионы Na^+ быстро устремляются внутрь клетки и меняют заряд внутренней поверхности мембраны с отрицательного на положительный.
  - ✧ Начальная быстрая реполяризация (**фаза 1**) — результат закрытия Na^+-каналов, входа в клетку ионов Cl^- и выхода из неё ионов K^+.
  - ✧ Следующая продолжительная фаза плато (**фаза 2** — МП некоторое время сохраняется приблизительно на одном уровне) — результат медленного открытия потенциалзависимых Ca^{2+}-каналов: ионы Ca^{2+} поступают внутрь клетки, равно как ионы и Na^+, при этом ток ионов K^+ из клетки сохраняется.
  - ✧ Конечная быстрая реполяризация (**фаза 3**) возникает в результате закрытия Ca^{2+}-каналов на фоне продолжающегося выхода K^+ из клетки через K^+-каналы.
  - ✧ В фазе покоя (**фаза 4**) происходит восстановление МП за счёт обмена ионов Na^+ на ионы K^+ посредством функционирования специализированной трансмембранной системы — Na^+-, K^+-насоса. Указанные процессы касаются именно рабочего кардиомиоцита; в клетках водителя ритма фаза 4 несколько отличается.

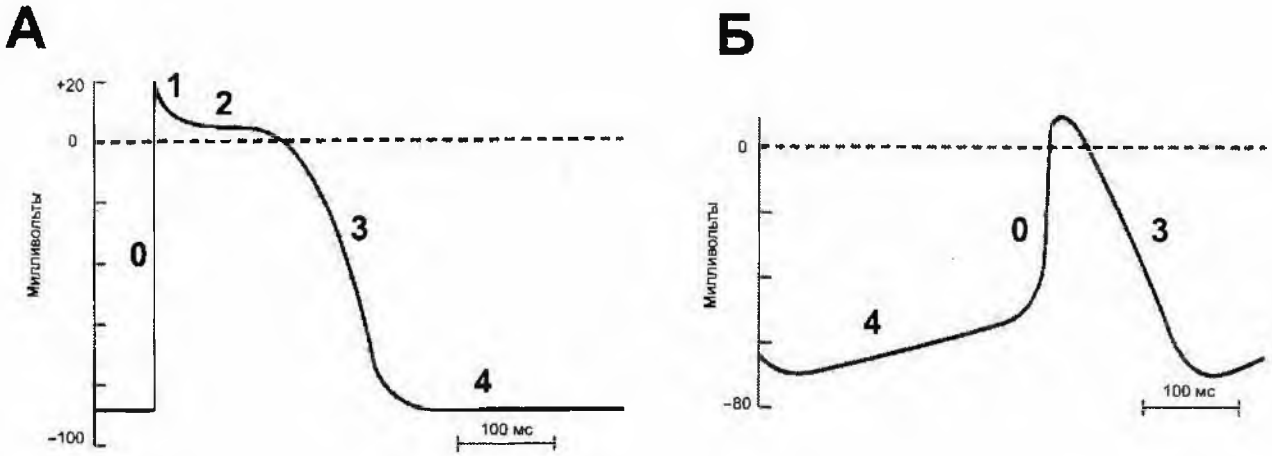


Рис. 23-3. Потенциалы действия. А — желудочек; Б — синусно-предсердный узел; В — ионная проводимость. I — ПД, регистрируемый с поверхностных электродов, II — внутриклеточная регистрация ПД, III — механический ответ; Г — сокращение миокарда. АРФ — абсолютная рефрактерная фаза, ОРФ — относительная рефрактерная фаза. 0 — деполяризация, 1 — начальная быстрая реполяризация, 2 — фаза плато, 3 — конечная быстрая реполяризация, 4 — исходный уровень.

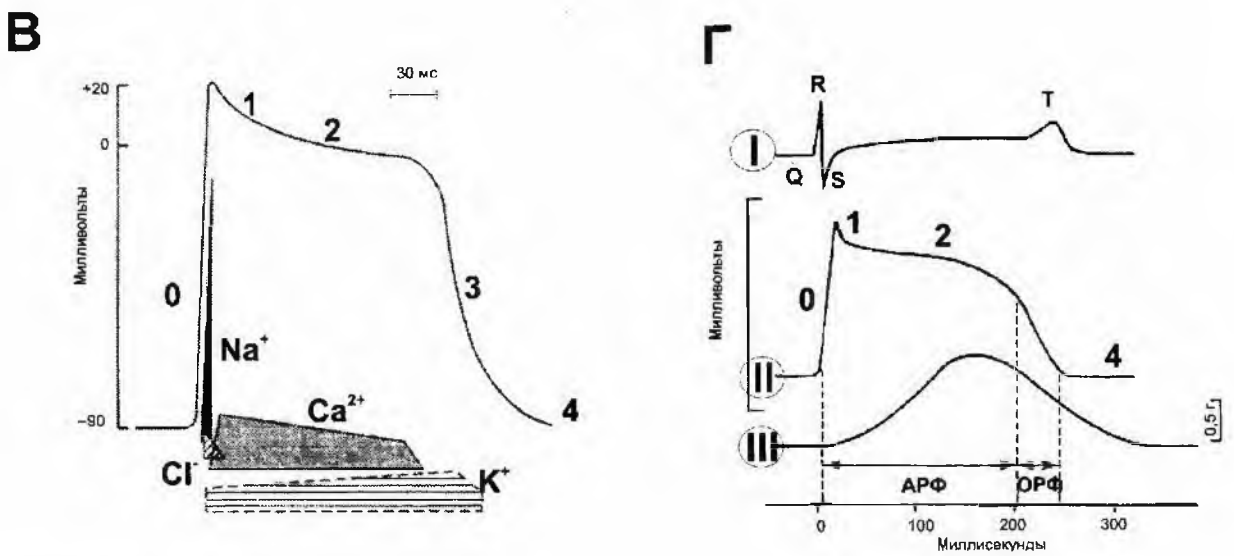


Рис. 23-3. *Окончание.*

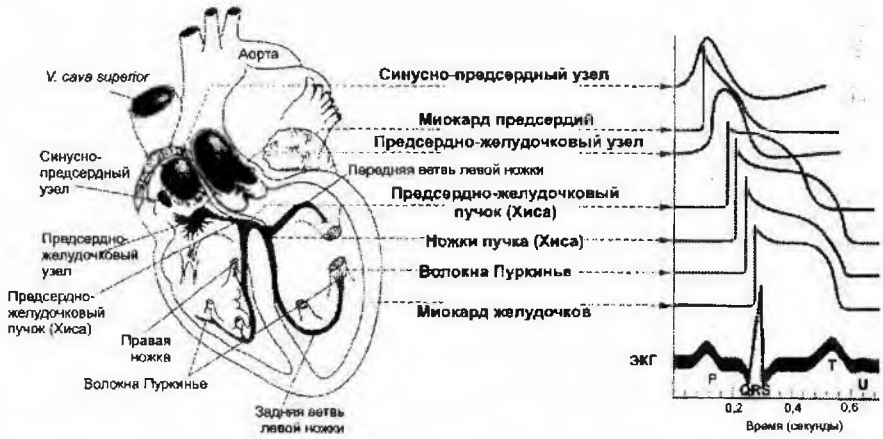


Рис. 23-4. Проводящая система сердца (слева). Типичные ПД [синусового (синусно-предсердного) и АВ-узлов (предсердно-желудочкового), других частей проводящей системы и миокарда предсердий и желудочков] в корреляции с ЭКГ (справа).

Автоматизм и проводимость

Автоматизм — способность пейсмейкерных клеток инициировать возбуждение спонтанно, без участия нейрогуморального контроля. Возбуждение, приводящее к сокращению сердца, возникает в специализированной проводящей системе сердца и распространяется посредством неё ко всем частям миокарда.

Проводящая система сердца. Структуры, входящие в состав проводящей системы сердца, — синусно-предсердный узел, межузловые предсердные пути, АВ-соединение (нижняя часть проводящей системы предсердий, прилегающая к АВ-узлу, собственно АВ-узел, верхняя часть пучка Хиса), пучок Хиса и его ветви, система волокон Пуркинье (рис. 23-4).

Водители ритма. Все отделы проводящей системы способны генерировать ПД с определённой частотой, определяющей в конечном счёте ЧСС, т.е. быть водителем ритма. Однако синусно-предсердный узел генерирует ПД быстрее других отделов проводящей системы и деполяризация от него распространяется в другие участки проводящей системы прежде, чем они начнут спонтанно возбуждаться. Таким образом, *синусно-предсердный узел — основной водитель ритма*, или водитель ритма первого порядка. Частота его

спонтанных разрядов определяет частоту биений сердца (в среднем 60–90 в минуту).

Пейсмейкерные потенциалы

МП пейсмейкерных клеток после каждого ПД возвращается к пороговому уровню возбуждения. Этот потенциал, называемый препотенциалом (пейсмейкерным потенциалом), — триггер для следующего потенциала (рис. 23-5, А). На пике каждого ПД после деполяризации возникает калиевый ток, запускающий процессы реполяризации. Когда калиевый ток и выход ионов K^+ уменьшаются, мембрана начинает деполяризоваться, формируя первую часть препотенциала. Открываются Ca^{2+}-каналы двух типов: временно открывающиеся $Ca^{2+}{}_{в}$-каналы и длительно действующие

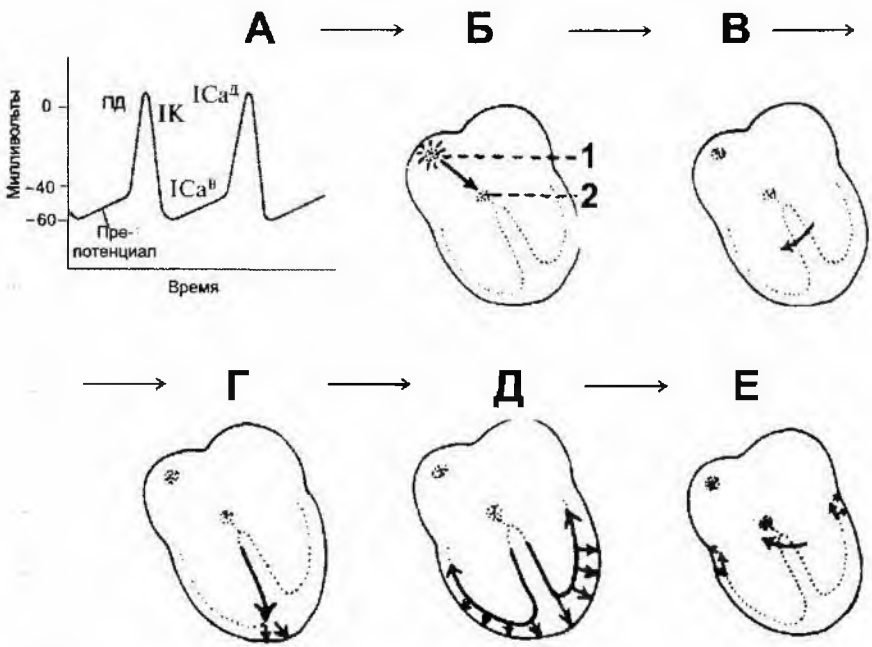


Рис. 23-5. Распространение возбуждения по сердцу. А — потенциалы пейсмейкерной клетки. IK, $ICa^{д}$, $ICa^{в}$ — ионные токи, соответствующие каждой части пейсмейкерного потенциала; Б–Е — распространение электрической активности в сердце: 1 — синусно-предсердный узел, 2 — предсердно-желудочковый (АВ-) узел. Пояснения в тексте.

$Ca^{2+л}$-каналы. Кальциевый ток, идущий по $Ca^{2+п}$-каналам, образует препотенциал, кальциевый ток в $Ca^{2+л}$-каналах создаёт ПД.

Распространение возбуждения по сердечной мышце

Деполяризация, возникающая в синусно-предсердном узле, распространяется радиально по предсердиям и затем сходится (конвергирует) в АВ-соединении (рис. 23-5). Деполяризация предсердий полностью завершается в течение 0,1 с. Так как проведение в АВ-узле происходит медленнее по сравнению с проведением в миокарде предсердий и желудочков, возникает предсердно-желудочковая (АВ-) задержка длительностью 0,1 с, после которой возбуждение распространяется на миокард желудочков. Предсердно-желудочковая задержка сокращается при стимуляции симпатических нервов сердца, тогда как под влиянием раздражения блуждающего нерва её длительность возрастает.

От основания межжелудочковой перегородки волна деполяризации с большой скоростью распространяется по системе волокон Пуркинье ко всем частям желудочка в течение 0,08–0,1 с. Деполяризация миокарда желудочка начинается с левой стороны межжелудочковой перегородки и распространяется прежде всего вправо сквозь среднюю часть перегородки. Затем волна деполяризации проходит по перегородке вниз к верхушке сердца. Вдоль стенки желудочка она возвращается к АВ-узлу, переходя с субэндокардиальной поверхности миокарда на субэпикардиальную.

Сократимость

Сердечная мышца сокращается, если содержание внутриклеточного кальция превышает 100 ммоль. Этот подъём внутриклеточной концентрации Ca^{2+} связан со входом внеклеточного Ca^{2+} во время ПД. Поэтому весь этот механизм называют единым процессом *возбуждение–сокращение*. Способность сердечной мышцы развивать усилие без каких-либо изменений длины мышечного волокна называется *сократимостью*. Сократимость сердечной мышцы, главным образом, определяется способностью клетки удерживать Ca^{2+}. В отличие от скелетной мышцы ПД в сердечной мышце сам по себе, если Ca^{2+} не поступает внутрь клетки, не может вызвать высвобождения Ca^{2+}. Следовательно, в отсутствие наружного Ca^{2+} сокращение сердечной мышцы невозможно. Свойство сократимости миокарда обеспечивается контрактильным аппаратом кардио-

миоцитов, связанных в функциональный синцитий при помощи ионопроницаемых щелевых контактов. Это обстоятельство синхронизирует распространение возбуждения от клетки к клетке и сокращение кардиомиоцитов. Увеличение силы сокращений миокарда желудочков — *положительный инотропный эффект* катехоламинов — опосредовано β_1-адренорецепторами (через эти рецепторы действует также симпатическая иннервация) и цАМФ. Сердечные гликозиды также усиливают сокращения сердечной мышцы, оказывая ингибирующее влияние на Na^+-, K^+-АТФазу в клеточных мембранах кардиомиоцитов. Пропорционально увеличению частоты сердечных сокращений возрастает усилие сердечной мышцы (*феномен лестницы*). Этот эффект связывают с накоплением Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

Сокращения миокарда сопровождаются (и обусловлены) высокой электрической активностью кардиомиоцитов, что формирует изменяющееся электрическое поле. Колебания суммарного потенциала электрического поля сердца, представляющего алгебраическую сумму всех ПД (см. рис. 23-4), можно зарегистрировать с поверхности тела. Регистрацию этих колебаний потенциала электрического поля сердца на протяжении сердечного цикла осуществляют при записи электрокардиограммы (ЭКГ) — последовательности положительных и отрицательных зубцов (периоды электрической активности миокарда), часть которых соединяется так называемой изоэлектрической линией (периоды электрического покоя миокарда).

Вектор электрического поля (рис. 23-6, А). В каждом кардиомиоците при его деполяризации и реполяризации на границе возбуждённого и невозбуждённого участков возникают близко прилегающие друг к другу положительные и отрицательные заряды (элементарные диполи). В сердце одновременно возникает множество диполей, направление которых различно. Их электродвижущая сила — вектор, характеризующийся не только величиной, но и направлением: всегда от меньшего заряда (−) к большему (+). Сумма всех векторов элементарных диполей образует суммарный диполь — вектор электрического поля сердца, постоянно меняющийся во времени в зависимости от фазы сердечного цикла. Условно считают, что в любой фазе вектор исходит из одной точ-

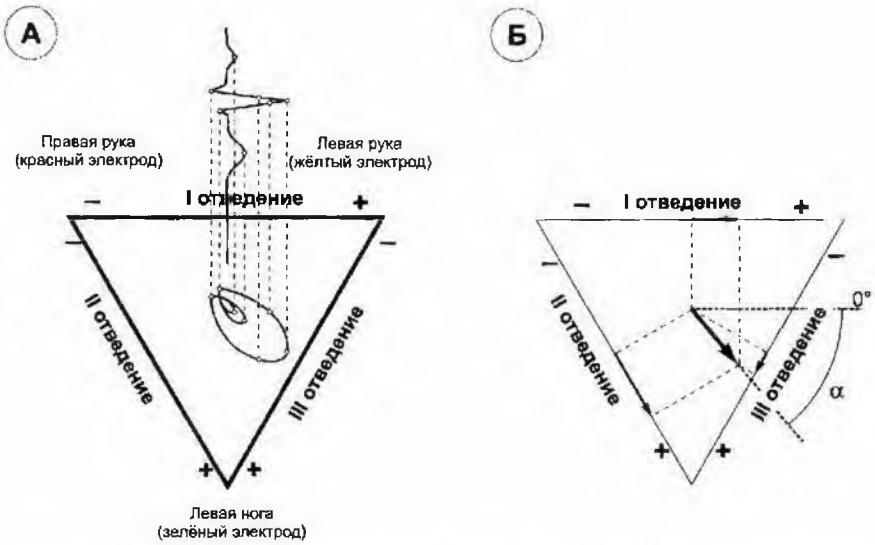


Рис. 23-6. Векторы электрического поля сердца [19]. А — схема построения ЭКГ по векторэлектрокардиографии. Три основных результирующих вектора (деполяризации предсердий, деполяризации желудочков и реполяризации желудочков) образуют три петли при векторэлектрокардиографии; при развёртке этих векторов по оси времени получают обычную кривую ЭКГ; Б — треугольник Эйнтховена. Объяснение в тексте. α — угол между электрической осью сердца и горизонталью.

ки, названной электрическим центром. Значительную часть цикла результирующие векторы направлены от основания сердца к его верхушке. Выделяют три основных результирующих вектора: деполяризации предсердий, деполяризации и реполяризации желудочков. Направление результирующего вектора деполяризации желудочков — *электрическая ось сердца* (ЭОС).

Треугольник Эйнтховена. В объёмном проводнике (тело человека) сумма потенциалов электрического поля в трёх вершинах равностороннего треугольника с источником электрического поля в центре треугольника всегда будет равна нулю. Тем не менее разница потенциалов электрического поля между двумя вершинами треугольника не равна нулю. Такой треугольник с сердцем в его центре — треугольник Эйнтховена — ориентирован во фронтальной плоскости тела человека; рис. 23-7, Б); при снятии ЭКГ тре-

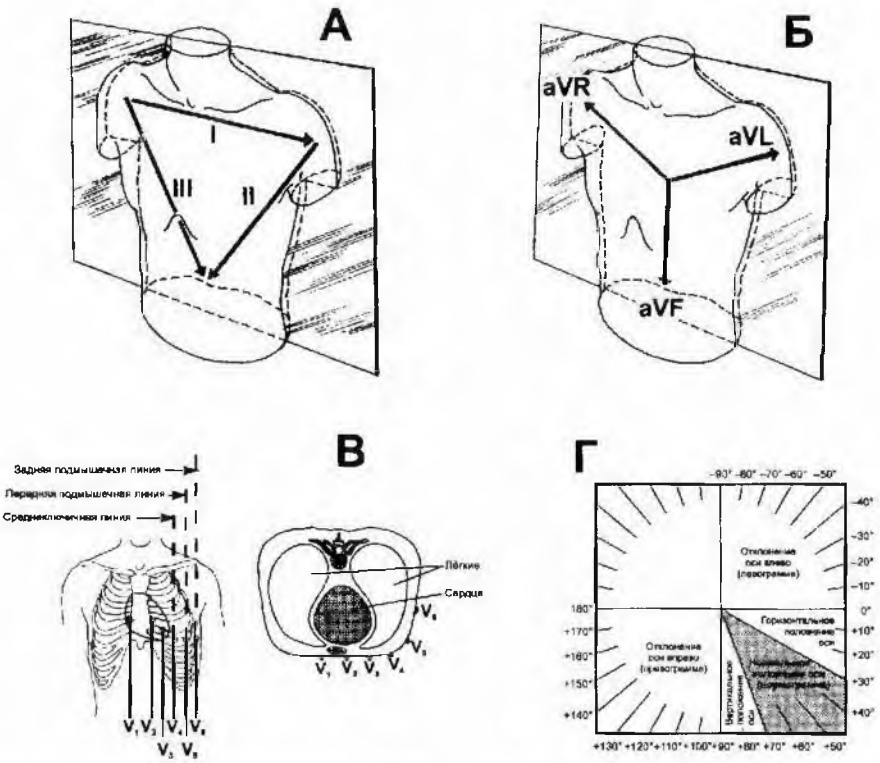


Рис. 23-7. Отведения при ЭКГ [19]. А — стандартные отведения; Б — усиленные отведения от конечностей; В — грудные отведения; Г — варианты положения электрической оси сердца в зависимости от значения угла α. Объяснения в тексте.

угольник создают искусственно, располагая электроды на обеих руках и левой ноге. Две точки треугольника Эйнтховена с разницей потенциалов между ними, изменяющейся во времени, обозначают как *отведение ЭКГ*.

Отведения ЭКГ. Точками для формирования отведений (их всего 12 при записи стандартной ЭКГ) выступают вершины треугольника Эйнтховена (*стандартные отведения*), центр треугольника (*усиленные отведения*) и точки, расположенные непосредственно над сердцем (*грудные отведения*).

- **Стандартные отведения.** Вершины треугольника Эйнтховена — электроды на обеих руках и левой ноге. Определяя разницу потенциалов электрического поля сердца между двумя вершинами треугольника, говорят о регистрации ЭКГ в стандартных отведениях (рис. 23-7, А): между правой и левой руками — I стандартное отведение, между правой рукой и левой ногой — II стандартное отведение, между левой рукой и левой ногой — III стандартное отведение.
- **Усиленные отведения от конечностей.** В центре треугольника Эйнтховена при суммировании потенциалов всех трёх электродов формируется виртуальный «нулевой», или индифферентный, электрод. Разницу между нулевым электродом и электродами в вершинах треугольника Эйнтховена регистрируют при снятии ЭКГ в усиленных отведениях от конечностей (рис. 23-8, Б): aVL — между «нулевым» электродом и электродом на левой руке, aVR — между «нулевым» электродом и электродом на правой руке, aVF — между «нулевым» электродом и электродом на левой ноге. Отведения называются усиленными, поскольку их приходится усиливать ввиду небольшой (по сравнению со стандартными отведениями) разницы потенциалов электрического поля между вершиной треугольника Эйнтховена и «нулевой» точкой.
- **Грудные отведения** — точки поверхности тела, расположенные непосредственно над сердцем на передней и боковой поверхности грудной клетки (рис. 23-7, В). Устанавливаемые на эти точки электроды называются грудными, равно как и отведения, формирующиеся при определении разницы потенциалов электрического поля сердца между точкой установления грудного электрода и «нулевым» электродом, — грудные отведения V_1–V_6.

Электрокардиограмма

Нормальная электрокардиограмма (рис. 23-8, Б) состоит из основной линии (изолиния) и отклонений от неё, называемых зубцами и обозначаемых латинскими буквами *P*, *Q*, *R*, *S*, *T*, *U*. Отрезки ЭКГ между соседними зубцами — сегменты. Расстояния между различными зубцами — интервалы.

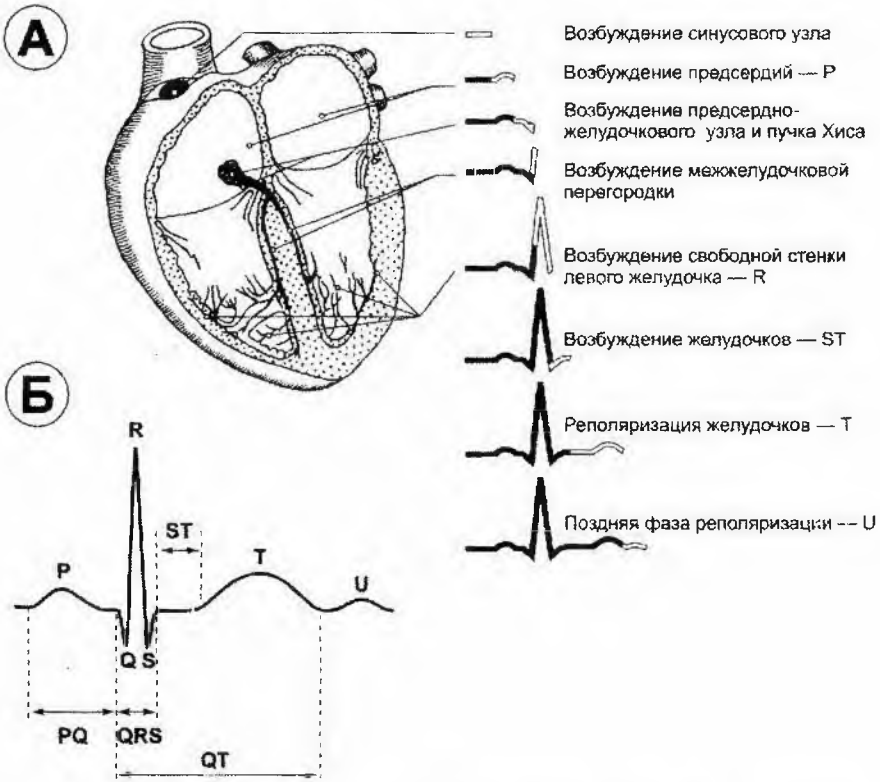


Рис. 23-8. Зубцы и интервалы. А — формирование зубцов ЭКГ при последовательном возбуждении миокарда; Б — зубцы нормального комплекса *PQRST*. Объяснения в тексте.

Основные зубцы, интервалы и сегменты ЭКГ представлены на рис. 23-8, Б.

- **Зубец *P*** соответствует охвату возбуждением (деполяризацией) предсердий. Длительность зубца *P* равна времени прохождения возбуждения от синусно-предсердного узла до АВ-соединения и в норме у взрослых не превышает 0,1 с. Амплитуда P — 0,5–2,5 мм, максимальна в отведении II.
- **Интервал *P–Q(R)*** определяют от начала зубца *P* до начала зубца *Q* (или *R*, если *Q* отсутствует). Интервал равен времени прохождения возбуждения от синусно-предсердного

узла до желудочков. В норме у взрослых продолжительность интервала *P–Q(R)* составляет 0,12–0,20 с при нормальной ЧСС. При тахи- или брадикардии *P–Q(R)* меняется, его нормальные величины определяют по специальным таблицам.

- ✧ **Комплекс *QRS*** равен времени деполяризации желудочков. Состоит из зубцов *Q*, *R* и *S*. Зубец *Q* — первое отклонение от изолинии книзу, зубец *R* — первое после зубца *Q* отклонение от изолинии кверху. Зубец *S* — отклонение от изолинии книзу, следующее за зубцом *R*. Интервал *QRS* измеряют от начала зубца *Q* (или *R*, если *Q* отсутствует) до окончания зубца *S*. В норме у взрослых продолжительность *QRS* не превышает 0,1 с.
- ✧ **Сегмент *ST*** — расстояние между точкой окончания комплекса *QRS* и началом зубца *T*. Равен времени, в течение которого желудочки остаются в состоянии возбуждения. Для клинических целей важно положение *ST* по отношению к изолинии.
- ✧ **Зубец *T*** соответствует реполяризации желудочков. Аномалии *T* неспецифичны. Они могут встречаться у здоровых лиц (астеников, спортсменов) при гипервентиляции, тревоге, приёме холодной воды, лихорадке, подъёме на большую высоту над уровнем моря, а также при органических поражениях миокарда.
- ✧ **Зубец *U*** — небольшое отклонение кверху от изолинии, регистрируемое у части людей вслед за зубцом *T*, наиболее выраженное в отведениях V_2 и V_3. Природа зубца точно не известна. В норме максимальная его амплитуда не превышает 2 мм или до 25% амплитуды предшествующего зубца *T*.
- ✧ **Интервал *Q–T*** представляет электрическую систолу желудочков. Равен времени деполяризации желудочков, варьирует в зависимости от возраста, пола и ЧСС. Измеряется от начала комплекса *QRS* до окончания зубца *T*. В норме у взрослых продолжительность *Q–T* колеблется от 0,35 до 0,44 с, однако его продолжительность очень сильно зависит от ЧСС.

Нормальный ритм сердца. Каждое сокращение возникает в синусно-предсердном узле (**синусовый ритм**). В покое частота уда-

ров сердца колеблется в пределах 60—90 в минуту. ЧСС уменьшается (**брадикардия**) во время сна и увеличивается (**тахикардия**) под влиянием эмоций, физической работы, лихорадки и многих других факторов. В молодом возрасте частота ударов сердца возрастает во время вдоха и уменьшается во время выдоха, особенно при глубоком дыхании, — **синусовая дыхательная аритмия** (вариант нормы). Синусовая дыхательная аритмия — феномен, возникающий вследствие колебаний тонуса блуждающего нерва. Во время вдоха импульсы от рецепторов растяжения лёгких угнетают тормозящие влияния на сердце сосудодвигательного центра в продолговатом мозге. Количество тонических разрядов блуждающего нерва, постоянно сдерживающих ритм сердца, уменьшается, и ЧСС возрастает.

Электрическая ось сердца

Наибольшую электрическую активность миокарда желудочков обнаруживают в период их возбуждения. При этом равнодействующая возникающих электрических сил (вектор) занимает определённое положение во фронтальной плоскости тела, образуя угол α (его выражают в градусах) относительно горизонтальной нулевой линии (I стандартное отведение). Положение этой так называемой электрической оси сердца (ЭОС) оценивают по величине зубцов комплекса *QRS* в стандартных отведениях (рис. 23-7, Г), что позволяет определить угол α и, соответственно, положение электрической оси сердца. Угол α считают положительным, если он расположен ниже горизонтальной линии, и отрицательным, если он расположен выше. Этот угол можно определить путём геометрического построения в треугольнике Эйнтховена, зная величину зубцов комплекса *QRS* в двух стандартных отведениях. Тем не менее на практике для определения угла α применяют специальные таблицы (определяют алгебраическую сумму зубцов комплекса *QRS* в I и II стандартных отведениях, а затем по таблице находят угол α). Выделяют пять вариантов расположения оси сердца: нормальное, вертикальное положение (промежуточное между нормальным положением и правограммой), отклонение вправо (правограмма), горизонтальное (промежуточное между нормальным положением и левограммой), отклонение влево (левограмма).

Приблизительная оценка положения электрической оси сердца. Чтобы запоминить отличия правограммы от левограммы, студен-

ты применяют остроумный школярский приём, состоящий в следующем. При рассматривании своих ладоней загибают большой и указательный пальцы, а оставшиеся средний, безымянный и мизинец отождествляют с высотой зубца *R*. «Читают» слева направо, как обычную строку. Левая рука — левограмма: зубец *R* максимален в I стандартном отведении (первый самый высокий палец — средний), во II отведении уменьшается (безымянный палец), а в III отведении минимален (мизинец). Правая рука — правограмма, где ситуация обратная: зубец *R* нарастает от I отведения к III (равно как и высота пальцев: мизинец, безымянный, средний).

Причины отклонения электрической оси сердца. Положение электрической оси сердца зависит от внесердечных факторов.

- ✧ У людей с высоким стоянием диафрагмы и/или гиперстенической конституцией ЭОС принимает горизонтальное положение или даже возникает левограмма.
- ✧ У высоких худых людей с низким стоянием диафрагмы ЭОС в норме расположена более вертикально, иногда вплоть до правограммы.

НАСОСНАЯ ФУНКЦИЯ СЕРДЦА

Сердечный цикл

Сердечный цикл — это последовательность механических сокращений отделов сердца в течение одного сокращения. Сердечный цикл длится от начала одного сокращения до начала следующего и начинается в синусно-предсердном узле с генерации ПД. Электрический импульс обусловливает возбуждение миокарда и его сокращение: возбуждение последовательно охватывает оба предсердия и вызывает систолу предсердий. Далее возбуждение через АВ-соединение (после АВ-задержки) распространяется на желудочки, вызывая систолу последних, повышение в них давления и изгнание крови в аорту и лёгочную артерию. После выброса крови миокард желудочков расслабляется, давление в их полостях падает, и сердце подготавливается к следующему сокращению. Последовательные фазы сердечного цикла представлены на рис. 23-9, а суммарная характеристика различных событий цикла — на рис. 23-10 (фазы сердечного цикла обозначены буквами латиницы от A до G).

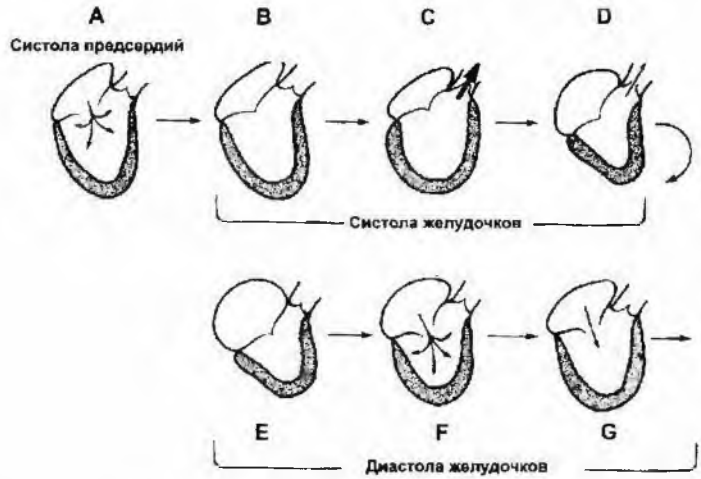


Рис. 23-9. Сердечный цикл. Схема. A — систола предсердий; B — изоволемическое сокращение; C — быстрое изгнание; D — медленное изгнание; E — изоволемическое расслабление; F — быстрое наполнение; G — медленное наполнение.

Систола предсердий (A, длительность 0,1 с). Пейсмейкерные клетки синусного узла деполяризуются, и возбуждение распространяется по миокарду предсердий. На ЭКГ регистрируется зубец *P* (см. рис. 23-10, нижняя часть рисунка). Сокращение предсердия повышает давление и вызывает дополнительное (помимо самотёчного) поступление крови в желудочек, немного повышая конечное диастолическое давление в желудочке. Митральный клапан открыт, аортальный — закрыт. В норме 75% крови из вен поступает через предсердия непосредственно в желудочки самотёком, до сокращения предсердий. Сокращение предсердий добавляет 25% объёма крови при наполнении желудочков.

Систола желудочка (**B–D**, длительность 0,33 с). Волна возбуждения проходит через АВ-соединение, пучок Хиса, волокна Пуркинье и достигает клеток миокарда. Деполяризация желудочка выражается комплексом *QRS* на ЭКГ. Начало сокращения желудочков сопровождается повышением внутрижелудочкового давления, закрытием предсердно-желудочковых клапанов и возникновением I тона сердца.

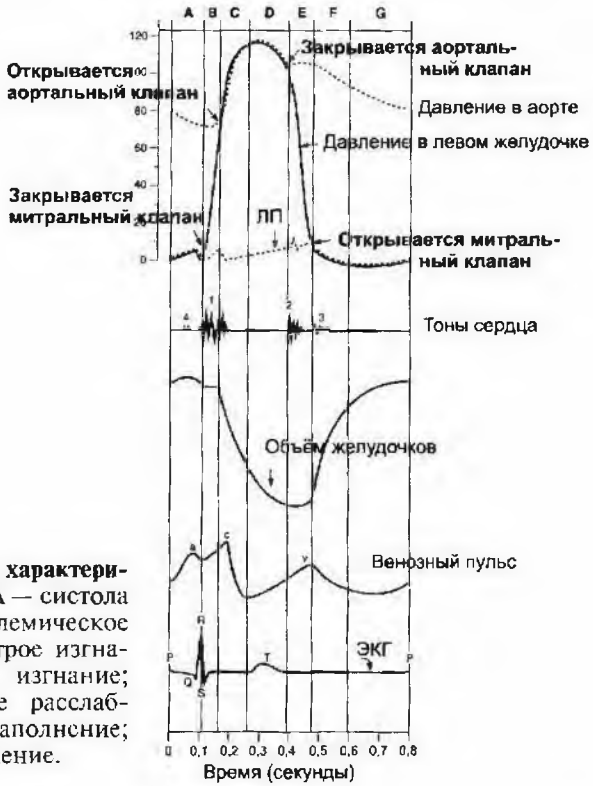


Рис. 23-10. Суммарная характеристика цикла сердца [5]. A — систола предсердий; B — изоволемическое сокращение; C — быстрое изгнание; D — медленное изгнание; E — изоволемическое расслабление; F — быстрое наполнение; G — медленное наполнение.

✧ **Период изоволемического (изометрического) сокращения (B).** Немедленно после начала сокращения желудочка давление в нём резко повышается, но изменений внутрижелудочкового объёма не возникает, так как все клапаны прочно закрыты, а кровь, как и любая жидкость, несжимаема. Необходимо 0,02–0,03 с, чтобы в желудочке развилось давление на полулунные клапаны аорты и лёгочной артерии, достаточное, чтобы преодолеть их сопротивление и открытие. Следовательно, во время этого периода желудочки сокращаются, но изгнания крови не происходит. Термин «изоволемический (изометрический) период» означает, что имеется напряжение мышцы, но укорочения мышечных волокон нет. С этим периодом совпадает минимальное системное

давление, называемое для большого круга кровообращения диастолическим АД.

- ✧ **Период изгнания (C, D)**. Как только давление в левом желудочке становится выше 80 мм рт.ст. (для правого желудочка — выше 8 мм рт.ст.), полулунные клапаны открываются. Кровь немедленно начинает покидать желудочки: 70% крови выбрасывается из желудочков в первую треть периода изгнания, а оставшиеся 30% — в следующие две трети. Поэтому первую треть называют периодом быстрого изгнания (C), а оставшиеся две трети — периодом медленного изгнания (D). Систолическое АД (максимальное давление) служит точкой раздела между периодом быстрого и медленного изгнания. Пик АД следует за пиком тока крови из сердца.
- ✧ **Конец систолы** совпадает с возникновением II тона сердца. Сократительная сила мышцы уменьшается очень быстро. Возникает обратный ток крови в направлении полулунных клапанов, закрывающий их. Быстрое падение давления в полости желудочков и закрытие клапанов способствует вибрации их напряжённых створок, создающих II тон сердца.

Диастола желудочков (E–G) имеет длительность 0,47 с. В этот период на ЭКГ регистрируется изоэлектрическая линия вплоть до начала следующего комплекса *PQRST*.

- ✧ **Период изоволемического (изометрического) расслабления (E)**. В этот период все клапаны закрыты, объём желудочков не изменён. Давление падает почти так же быстро, как оно увеличивалось во время периода изоволемического сокращения. Поскольку кровь продолжает поступать в предсердия из венозной системы, а давление в желудочках приближается к диастолическому уровню, давление в предсердиях достигает своего максимума.
- ✧ **Период наполнения (F, G)**. Период быстрого наполнения (F) — время, в течение которого желудочки быстро заполняются кровью. Давление в желудочках меньше, чем в предсердиях, предсердно-желудочковые клапаны открыты, кровь из предсердий поступает в желудочки, и объём желудочков начинает увеличиваться. По мере наполнения желудочков податливость миокарда их стенок снижается и

скорость наполнения уменьшается (период медленного наполнения, G).

Объёмы

Во время диастолы объём каждого желудочка возрастает в среднем до 110–120 мл. Этот объём известен как **конечно-диастолический**. После систолы желудочков объём крови уменьшается примерно на 70 мл — так называемый **ударный объём сердца**. Остающийся после завершения систолы желудочков **конечно-систолический объём** составляет 40–50 мл.

✧ Если сердце сокращается сильнее, чем обычно, то конечно-систолический объём уменьшается на 10–20 мл. При поступлении в сердце большого количества крови во время диастолы конечно-диастолический объём желудочков может возрасти и до 150–180 мл. Суммарное возрастание конечно-диастолического объёма и уменьшение конечно-систолического объёма могут увеличить ударный объём сердца вдвое по сравнению с нормой.

Диастолическое и систолическое давление

Механика работы левого желудочка определяется диастолическим и систолическим давлением в его полости.

- **Диастолическое давление** (давление в полости левого желудочка во время диастолы) создаётся прогрессивно увеличивающимся количеством крови; давление непосредственно перед систолой называют конечно-диастолическим. До тех пор пока объём крови в несокращающемся желудочке не станет выше 120 мл, диастолическое давление практически не изменяется, и при этом объёме кровь свободно поступает в желудочек из предсердия. После 120 мл диастолическое давление в желудочке нарастает быстро отчасти оттого, что фиброзная ткань стенки сердца и перикард (а также частично миокард) исчерпали возможности своей растяжимости.
- **Систолическое давление**. Во время сокращения желудочка систолическое давление увеличивается даже в условиях небольшого объёма, но достигает максимума при объёме желудочка в 150–170 мл. Если же объём увеличивается ещё значительнее, то систолическое давление падает, поскольку актиновые и миозиновые филаменты мышечных волокон миокарда растягиваются слишком сильно. Максимальное систолическое

давление для нормального левого желудочка составляет 250–300 мм рт.ст., однако оно варьирует в зависимости от силы сердечной мышцы и степени стимуляции сердечных нервов. В правом желудочке в норме максимум систолического давления составляет 60–80 мм рт.ст.

Преднагрузка и постнагрузка

- **Преднагрузка** для сокращающегося сердца — величина конечно-диастолического давления, создаваемая наполнением желудочка.
- **Постнагрузка** работающего сердца — давление в артерии, выходящей из желудочка.
  - ✧ В нормальных условиях увеличение преднагрузки вызывает повышение сердечного выброса по закону Франка–Старлинга (сила сокращения кардиомиоцита пропорциональна величине его растяжения). Повышение постнагрузки вначале снижает ударный объём и сердечный выброс, но затем кровь, остающаяся в желудочках после ослабленных сокращений сердца, накапливается, растягивает миокард и, также по закону Франка–Старлинга, увеличивает ударный объём и сердечный выброс.

Работа, производимая сердцем

- **Ударный объём** — количество крови, изгоняемой сердцем при каждом сокращении. Ударная производительность сердца — количество энергии каждого сокращения, превращаемое сердцем в работу по продвижению крови в артерии. Значение ударной производительности (УП) рассчитывают, умножая ударный объём (УО) на АД.

$$УП = УО \times АД.$$

  - ✧ Чем выше АД или УО, тем больше работа, выполняемая сердцем. Ударная производительность зависит также от преднагрузки. Увеличение преднагрузки (конечно-диастолического объёма) повышает ударную производительность.
- **Сердечный выброс** (СВ; минутный объём) равен произведению ударного объёма на частоту сокращений (ЧСС) в минуту.

$$СВ = УО \times ЧСС.$$

- **Минутная производительность сердца** (МПС) — общее количество энергии, превращаемой в работу в течение одной мину-

ты. Она равна ударной производительности, умноженной на количество сокращений в минуту.

$$МПС = УП \times ЧСС.$$

Контроль насосной функции сердца

В состоянии покоя сердце нагнетает от 4 до 6 л крови в минуту, за день — до 8000–10 000 л крови. Тяжёлая работа сопровождается 4–7-кратным увеличением перекачиваемого объёма крови. Основу контроля за насосной функцией сердца составляют: 1) собственный сердечный регулирующий механизм, который реагирует в ответ на изменения объёма крови, притекающей к сердцу (закон Франка–Старлинга), и 2) управление частотой и силой работы сердца автономной нервной системой.

Гетерометрическая саморегуляция (механизм Франка–Старлинга)

- Количество крови, которую перекачивает сердце каждую минуту, практически полностью зависит от поступления крови в сердце из вен, обозначаемого термином **«венозный возврат»**. Присущую сердцу внутреннюю способность приспосабливаться к изменяющимся объёмам притекающей крови называют механизмом (законом) Франка–Старлинга: *чем больше мышца сердца растянута поступающей кровью, тем больше сила сокращения и тем больше крови поступает в артериальную систему*. Таким образом, наличие в сердце саморегуляторного механизма, определяемого изменениями длины мышечных волокон миокарда, позволяет говорить о гетерометрической саморегуляции сердца.
- В эксперименте влияние изменяющейся величины венозного возврата на нагнетательную функцию желудочков демонстрируется на так называемом сердечно-лёгочном препарате (рис. 23-11, А).
- Молекулярный механизм эффекта Франка–Старлинга заключается в том, что растяжение миокардиальных волокон создаёт оптимальные условия взаимодействия филаментов миозина и актина, что позволяет генерировать сокращения большей силы.
- **Факторы, регулирующие** конечно-диастолический объём в физиологических условиях.

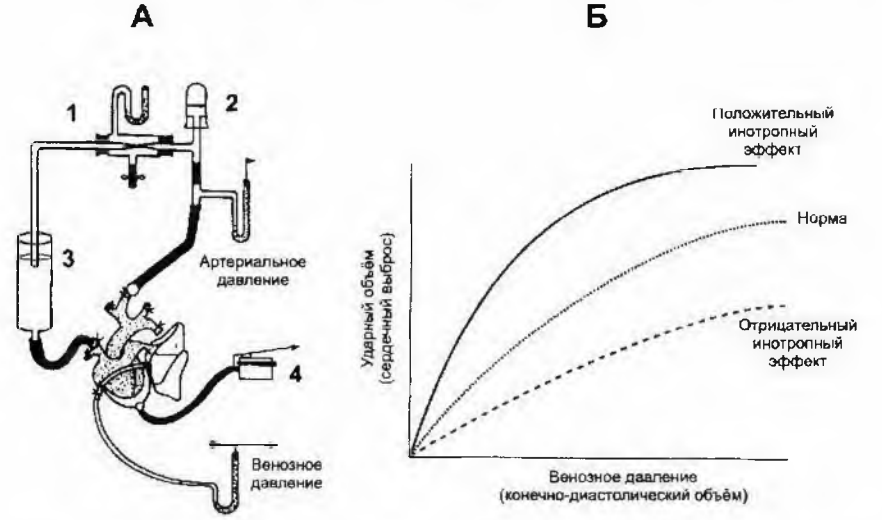


Рис. 23-11. Механизм Франка–Старлинга [5]. А — схема эксперимента (препарат «сердце–лёгкие»). 1 — контроль сопротивления, 2 — компрессионная камера, 3 — резервуар, 4 — объём желудочков; Б — инотропный эффект.

- ✧ Растяжение кардиомиоцитов *увеличивается* вследствие повышения:
- ✧ силы сокращений предсердий;
- ✧ общего объёма крови;
- ✧ венозного тонуса (также повышает венозный возврат к сердцу);
- ✧ насосной функции скелетных мышц (для передвижения крови по венам — в итоге увеличивается венозный возврат; насосная функция скелетных мышц всегда увеличивается во время мышечной работы);
- ✧ отрицательного внутригрудного давления (также увеличивается венозный возврат).
- ✧ Растяжение кардиомиоцитов *уменьшается* вследствие:
- ✧ вертикального положения тела (вследствие уменьшения венозного возврата);
- ✧ увеличения внутриперикардиального давления;
- ✧ уменьшившейся податливости стенок желудочков.

Влияние симпатического и блуждающего нервов на насосную функцию сердца

Эффективность насосной функции сердца контролируется импульсами симпатического и блуждающего нервов.

- **Симпатические нервы**. Возбуждение симпатической нервной системы может повысить ЧСС с 70 в минуту до 200 и даже до 250. Симпатическая стимуляция увеличивает силу сокращений сердца, повышая тем самым объём и давление выкачиваемой крови. Симпатическая стимуляция может повысить производительность сердца в 2–3 раза дополнительно к росту минутного объёма, вызванного эффектом Франка–Старлинга (рис. 23-11, Б). Торможение симпатической нервной системы можно использовать, чтобы снизить насосную функцию сердца. В норме симпатические нервы сердца постоянно тонически разряжаются, поддерживая более высокий (на 30% выше) уровень производительности сердца. Поэтому если симпатическая активность сердца будет подавлена, то, соответственно, уменьшится частота и сила сокращений сердца, вследствие чего уровень насосной функции снизится не менее чем на 30% по сравнению с нормой.
- **Блуждающий нерв**. Сильное возбуждение блуждающего нерва может на несколько секунд полностью остановить сердце, однако затем сердце обычно «ускользает» из-под влияния блуждающего нерва и продолжает сокращаться медленнее — на 40% реже, чем в норме. Стимуляция блуждающего нерва может уменьшить силу сокращений сердца на 20–30%. Волокна блуждающего нерва распределяются главным образом в предсердиях, и их мало в желудочках, работа которых определяет силу сокращений сердца. Этим объясняется тот факт, что возбуждение блуждающего нерва больше влияет на уменьшении ЧСС, чем на уменьшение силы сокращений сердца. Однако заметное уменьшение ЧСС вместе с некоторым ослаблением силы сокращений может снижать до 50% и более производительность сердца, особенно когда оно работает с большой нагрузкой.

СИСТЕМНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Кровеносные сосуды — замкнутая система, в которой кровь непрерывно циркулирует от сердца к тканям и обратно к сердцу.

Системный кровоток, или *большой круг кровообращения*, включает все сосуды, получающие кровь от левого желудочка и заканчивающиеся в правом предсердии. Сосуды, расположенные между правым желудочком и левым предсердием, составляют **лёгочный кровоток**, или *малый круг кровообращения*.

Структурно-функциональная классификация

В зависимости от строения стенки кровеносного сосуда в сосудистой системе различают *артерии*, *артериолы*, *капилляры*, *венулы* и *вены*, *межсосудистые анастомозы*, *микроциркуляторное русло* и *гематические барьеры* (например, гематоэнцефалический). Функционально сосуды подразделяются на *амортизирующие* (артерии), *резистивные* (концевые артерии и артериолы), *прекапиллярные сфинктеры* (концевой отдел прекапиллярных артериол), *обменные* (капилляры и венулы), *ёмкостные* (вены), *шунтирующие* (артериовенозные анастомозы).

Физиологические параметры кровотока

Ниже приведены основные физиологические параметры, необходимые для характеристики кровотока.

- **Систолическое давление** — максимальное давление, достигаемое в артериальной системе во время систолы. В норме систолическое давление равно в среднем 120 мм рт.ст.
- **Диастолическое давление** — минимальное давление, возникающее во время диастолы, составляет в среднем 80 мм рт.ст.
- **Пульсовое давление**. Разность между систолическим и диастолическим давлением называют пульсовым давлением.
- **Среднее артериальное давление** (САД) ориентировочно оценивают по формуле:
- САД = Систолическое АД + 2 (диастолическое АД) : 3.
  - ✧ Среднее АД в аорте (90—100 мм рт.ст.) по мере разветвления артерий постепенно снижается. В концевых артериях и артериолах давление резко падает (в среднем до 35 мм рт.ст.), а затем медленно снижается до 10 мм рт.ст. в крупных венах (рис. 23-12, А).
- **Площадь поперечного сечения**. Диаметр аорты взрослого человека составляет 2 см, площадь поперечного сечения — около 3 см^2. По направлению к периферии площадь поперечного сечения артериальных сосудов медленно, но прогрессивно

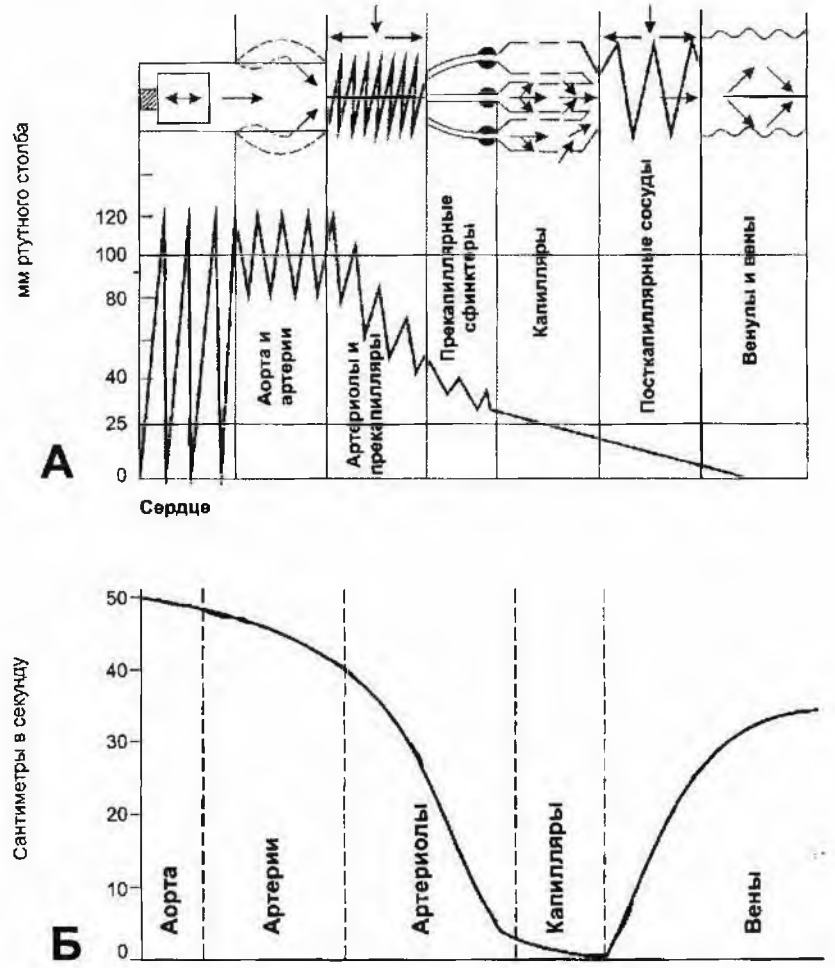


Рис. 23-12. Значения АД (А) и линейной скорости кровотока (Б) в различных сегментах сосудистой системы [21].

возрастает. На уровне артериол площадь поперечного сечения составляет около 800 см^2, а на уровне капилляров и вен — 3500 см^2. Площадь поверхности сосудов значительно уменьшается, когда венозные сосуды соединяются, образуя полую вену с площадью поперечного сечения в 7 см^2.

- **Линейная скорость тока крови** обратно пропорциональна площади поперечного сечения сосудистого русла. Поэтому средняя скорость движения крови (рис. 23-12, Б) выше в аорте (30 см/с), постепенно снижается в мелких артериях и минимальна в капиллярах (0,026 см/с), общее поперечное сечение которых в 1000 раз больше, чем в аорте. Средняя скорость кровотока снова увеличивается в венах и становится относительно высокой в полой вене (14 см/с), но не столь высокой, как в аорте.
- **Объёмная скорость кровотока** (обычно выражают в миллилитрах в минуту или литрах в минуту). Общий кровоток у взрослого человека в состоянии покоя — около 5000 мл/мин. Именно это количество крови выкачивается сердцем каждую минуту, поэтому его называют также сердечным выбросом.
- **Скорость кровообращения** (скорость кругооборота крови) можно измерить на практике: от момента, когда препарат солей жёлчных кислот вводят в локтевую вену, до того как появится ощущение горечи на языке (рис. 23-13, А). В норме скорость кровообращения составляет 15 с.
- **Сосудистая ёмкость**. Размеры сосудистых сегментов определяют их сосудистую ёмкость. Артерии содержат около 10% общего количества циркулирующей крови (ОЦК), капилляры — около 5%, венулы и небольшие вены — примерно 54% и большие вены — 21%. Камеры сердца вмещают остающиеся 10%. Венулы и небольшие вены обладают большой ёмкостью, что делает их эффективным резервуаром, способным накапливать большие объёмы крови.

Методы измерения кровотока

- **Электромагнитная флоуметрия** основана на принципе генерации напряжения в проводнике, движущемся через магнитное поле, и пропорциональности величины напряжения скорости движения. Кровь является проводником, магнит располагается вокруг сосуда, а напряжение, пропорциональное объёму кровотока, измеряется электродами, расположенными на поверхности сосуда.
- **Допплерометрия** использует принцип прохождения ультразвуковых волн через сосуд и отражения волн от эритроцитов и лейкоцитов. Частота отражённых волн меняется — возрастает пропорционально скорости тока крови.

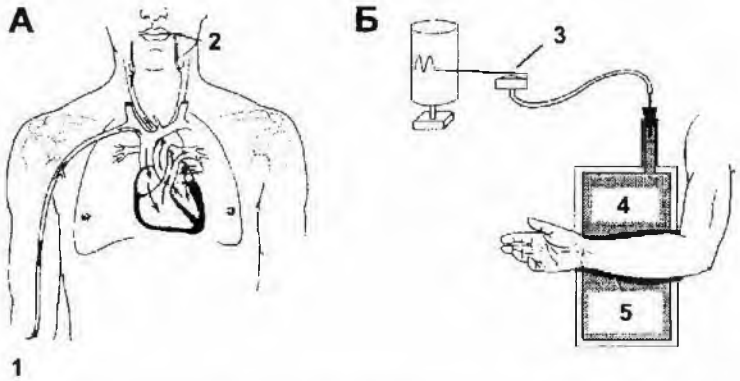


Рис. 23-13. Определение времени кровотока (А) и плетизмография (Б). 1 — место инъекции маркёра, 2 — конечная точка (язык), 3 — регистратор объёма, 4 — вода, 5 — резиновый рукав.

- **Измерение сердечного выброса** осуществляют прямым методом Фика и методом индикаторного разведения. Метод Фика основан на косвенном подсчёте минутного объёма кровообращения по артериовенозной разнице O_2 и определении объёма кислорода, потребляемого человеком в минуту. В методе индикаторного разведения (радиоизотопный метод, метод термодилюции) применяют введение индикаторов в венозную систему и затем — взятие проб из артериальной системы.
- **Плетизмография.** Информацию о кровотоке в конечностях получают с помощью плетизмографии (рис. 23-13, Б).
  - ✧ Предплечье помещают в заполненную водой камеру, соединённую с прибором, который записывает колебания объёма жидкости. Изменения объёма конечности, отражающие изменения в количестве крови и интерстициальной жидкости, смещают уровень жидкости и регистрируют плетизмографом. Если венозный отток конечности выключается, то колебания объёма конечности являются функцией артериального кровотока конечности (окклюзионная венозная плетизмография).

Физика движения жидкости в кровеносных сосудах

Принципы и уравнения, используемые, чтобы описать движения идеальных жидкостей в трубках, часто применяют, объясняя

поведение крови в кровеносных сосудах. Однако кровеносные сосуды — не жёсткие трубки, а кровь — не идеальная жидкость, а двухфазная система (плазма и клетки), поэтому характеристики кровообращения отклоняются (иногда весьма заметно) от теоретически рассчитанных.

- **Ламинарный поток**. Движение крови в кровеносных сосудах можно представить как ламинарное (т.е. обтекаемое, с параллельным течением слоёв). Слой, прилежащий к сосудистой стенке, практически неподвижен. Следующий слой движется с небольшой скоростью, в слоях ближе к центру сосуда скорость движения нарастает, а в центре потока она максимальна. Ламинарное движение сохраняется, пока не достигнет некоторой критической скорости. Выше критической скорости ламинарный поток становится турбулентным (вихревым). Ламинарное движение бесшумно, турбулентное движение порождает звуки, при должной интенсивности слышимые стетофонендоскопом.
- **Турбулентный поток**. Возникновение турбулентности зависит от скорости потока, диаметра сосуда и вязкости крови. Сужение артерии увеличивает скорость кровотока через место сужения, создаёт турбулентность и звуки ниже места сужения. Примеры шумов, воспринимаемых над стенкой артерии, — шумы над участком сужения артерии, вызванным атеросклеротической бляшкой, и тоны Короткова при измерении АД. При анемии наблюдают турбулентность в восходящей аорте, вызванную снижением вязкости крови, отсюда и систолический шум.
- **Формула Пуазейля**. Соотношение между током жидкости в длинной узкой трубке, вязкостью жидкости, радиусом трубки и сопротивлением определяется по формуле Пуазейля:

$$R = \frac{8 \times \eta \times L}{r^4},$$

где R — сопротивление трубки, η — вязкость протекающей жидкости, L — длина трубки, r — радиус трубки.

✧ Поскольку сопротивление обратно пропорционально четвёртой степени радиуса, в организме кровоток и сопротивление существенно меняются в зависимости от небольших изменений калибра сосудов. Например, кровоток через со-

суды удваивается, если их радиус увеличивается только на 19%. Когда радиус увеличивается в 2 раза, сопротивление уменьшается на 6% от исходного уровня. Эти выкладки позволяют понять, почему органный кровоток столь эффективно регулируется минимальными изменениями просвета артериол и почему вариации диаметра артериол оказывают такое сильное воздействие на системное АД.

- **Вязкость и сопротивление**. Сопротивление кровотоку определяется не только радиусом кровеносных сосудов (сопротивление сосудов), но и вязкостью крови. Вязкость плазмы примерно в 1,8 раза больше, чем воды. Вязкость цельной крови в 3–4 раза превышает вязкость воды. Следовательно, вязкость крови в значительной степени зависит от гематокрита, т.е. от процентного содержания эритроцитов в крови. В крупных сосудах увеличение гематокрита вызывает ожидаемое повышение вязкости. Однако в сосудах диаметром менее 100 мкм, т.е. в артериолах, капиллярах и венулах, изменения вязкости на единицу изменений гематокрита намного меньше, чем в больших сосудах.
  - ✧ Изменения гематокрита сказываются на периферическом сопротивлении, главным образом, крупных сосудов. Тяжёлая полицитемия (увеличение количества эритроцитов разной степени зрелости) повышает периферическое сопротивление, увеличивая работу сердца. При анемии периферическое сопротивление понижено, отчасти за счёт уменьшения вязкости.
  - ✧ В сосудах эритроциты стремятся расположиться в центре текущего потока крови. Следовательно, вдоль стенок сосудов движется кровь с низким гематокритом. Ответвления, отходящие от крупных сосудов под прямыми углами, могут получать непропорционально меньшее количество эритроцитов. Этим феноменом, называемым скольжением плазмы, можно объяснить, почему гематокрит капиллярной крови постоянно на 25% ниже, чем в остальных частях тела.
- **Критическое давление закрытия просвета сосудов**. В жёстких трубках соотношение между давлением и потоком гомогенной жидкости линейное, в сосудах такой зависимости нет. Если давление в мелких сосудах уменьшается, то кровоток останавливается раньше, чем давление падает до нуля. Это

касается прежде всего давления, продвигающего эритроциты через капилляры, диаметр которых меньше, чем размеры эритроцитов. Ткани, окружающие сосуды, оказывают на них постоянное небольшое давление. Если внутрисосудистое давление становится ниже тканевого, сосуды спадаются. Давление, при котором кровоток прекращается, называют критическим давлением закрытия.

- **Растяжимость и податливость сосудов.** Все сосуды растяжимы. Это свойство играет важную роль в кровообращении. Так, растяжимость артерий способствует формированию непрерывного тока крови (перфузии) через систему мелких сосудов в тканях. Из всех сосудов наиболее податливы тонкостенные вены. Небольшое повышение венозного давления вызывает депонирование значительного количества крови, обеспечивая ёмкостную (аккумулирующую) функцию венозной системы. Растяжимость сосудов определяют как увеличение объёма в ответ на повышение давления, выраженное в миллиметрах ртутного столба. Если давление в 1 мм рт.ст. вызывает в кровеносном сосуде, содержащем 10 мл крови, увеличение этого объёма на 1 мл, то растяжимость будет составлять 0,1 на 1 мм рт.ст. (10% на 1 мм рт.ст.).

КРОВОТОК В АРТЕРИЯХ И АРТЕРИОЛАХ

Пульс

Пульс — ритмические колебания стенки артерий, вызываемые повышением давления в артериальной системе в момент систолы. Во время каждой систолы левого желудочка в аорту поступает новая порция крови. Это вызывает растяжение проксимального участка стенки аорты, так как инерция крови препятствует немедленному движению крови по направлению к периферии. Повышение давления в аорте быстро преодолевает инерцию кровяного столба, и фронт волны давления, растягивающий стенку аорты, распространяется всё дальше и дальше по артериям. Этот процесс и является пульсовой волной — распространением пульсового давления по артериям. Податливость стенки артерий сглаживает пульсовые колебания, постоянно уменьшая их амплитуду по направлению к капиллярам (рис. 23-14, Б).

- **Сфигмограмма** (рис. 23-14, А). На кривой пульса (сфигмограмме) аорты различают подъём (**анакрота**), который возникает

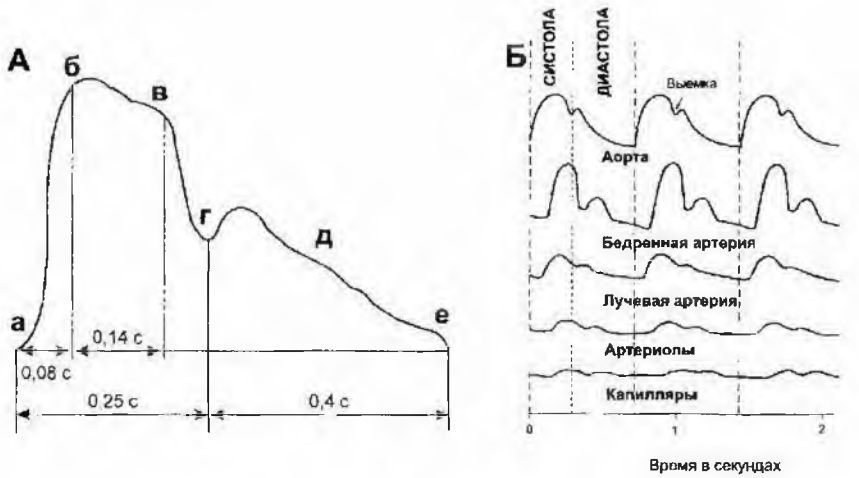


Рис. 23-14. Артериальный пульс. А — сфигмограмма. аб — анакрота, вг — систолическое плато, де — катакрота, г — вырезка (выемка) [21]; Б — движение пульсовой волны в направлении мелких сосудов. Происходит затухание пульсового давления.

под действием крови, выброшенной из левого желудочка в момент систолы, и спад **(катакрота)**, происходящий в момент диастолы. Выемка на катакроте возникает за счёт обратного движения крови к сердцу в момент, когда давление в желудочке становится ниже давления в аорте и кровь по градиенту давления устремляется обратно в направлении желудочка. Под влиянием обратного тока крови полулунные клапаны закрываются, волна крови отражается от клапанов и создаёт небольшую вторичную волну повышения давления **(дикротический подъём)**.

- **Скорость пульсовой волны**: аорта — 4–6 м/с, мышечные артерии — 8–12 м/с, мелкие артерии и артериолы — 15–35 м/с.
- **Пульсовое давление** — разность между систолическим и диастолическим давлением — зависит от ударного объёма сердца и податливости артериальной системы. Чем больше ударный объём и чем больше крови поступает в артериальную систему во время каждого сокращения сердца, тем больше пульсовое давление. Чем меньше податливость артериальной стенки, тем больше пульсовое давление.

- **Затухание пульсового давления.** Прогрессирующее уменьшение пульсаций в периферических сосудах называют затуханием пульсового давления. Причины ослабления пульсового давления — сопротивление движению крови и податливость сосудов. Сопротивление ослабляет пульсацию за счёт того, что некоторое количество крови должно передвигаться впереди фронта пульсовой волны, чтобы растянуть очередной сегмент сосуда. Чем больше сопротивление, тем больше затруднений возникает. Податливость приводит к затуханию пульсовой волны, потому что в более податливых сосудах впереди фронта пульсовой волны должно пройти больше крови, чтобы вызвать увеличение давления. Таким образом, *степень ослабления пульсовой волны прямо пропорциональна общему периферическому сопротивлению.*

Измерение артериального давления

Прямой метод. В некоторых клинических ситуациях АД измеряют, вводя в артерию иглы с датчиками давления. Этот *прямой способ* определения показал, что АД постоянно колеблется в границах некоторого постоянного среднего уровня. На записях кривой АД наблюдают три вида колебаний (волн) — *пульсовые* (совпадают с сокращениями сердца), *дыхательные* (совпадают с дыхательными движениями) и *непостоянные медленные* (отражают колебания тонуса сосудодвигательного центра).

Непрямой метод. На практике систолическое и диастолическое АД измеряют непрямым способом, используя аускультативный метод Рива-Роччи с определением тонов Короткова (рис. 23-15).

- **Систолическое АД.** Полую резиновую камеру (находящуюся внутри манжеты, которую можно фиксировать вокруг нижней половины плеча), соединённую системой трубок с резиновой грушей и манометром, накладывают на плечо. Стетоскоп устанавливают над переднелоктевой артерией в локтевой ямке. Накачивание воздуха в манжету сдавливает плечо, а показания манометра регистрируют величину давления. Манжету, наложенную на плечо, раздувают, пока давление в ней не превысит уровень систолического, а затем медленно выпускают из неё воздух. Как только давление в манжете оказывается меньше систолического, кровь начинает пробиваться через артерию, сдавленную манжетой, — в момент пика систоли-

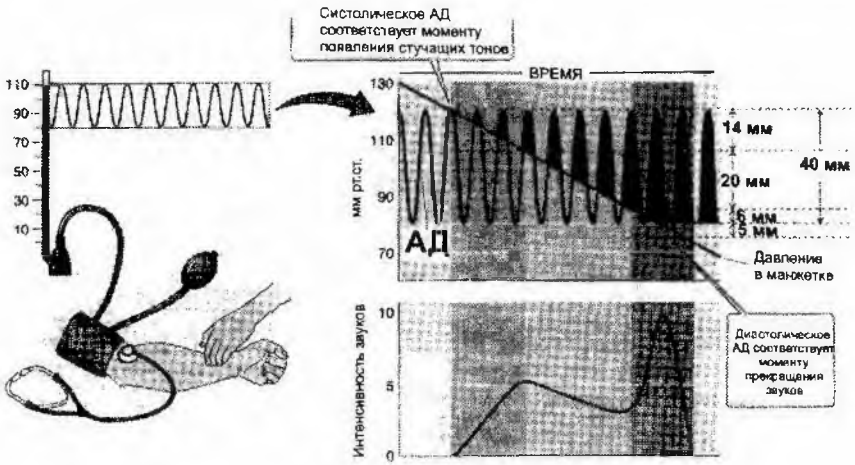


Рис. 23-15. Измерение артериального давления [2].

ческого АД в переднелоктевой артерии начинают прослушиваться стучащие тоны, синхронные с ударами сердца. В этот момент уровень давления манометра, связанного с манжеткой, показывает величину систолического АД.

- **Диастолическое АД**. По мере снижения давления в манжете характер тонов изменяется: они становятся менее стучащими, более ритмичными и приглушёнными. Наконец, когда давление в манжетке достигает уровня диастолического АД и артерия более не сдавлена во время диастолы, тоны исчезают. Момент полного их исчезновения свидетельствует, что давление в манжете соответствует диастолическому АД.
- **Тоны Короткова**. Возникновение тонов Короткова обусловлено движением струи крови через частично сдавленный участок артерии. Струя вызывает турбулентность в сосуде, расположенном ниже манжетки, что вызывает вибрирующие звуки, слышимые через стетофонендоскоп.
- **Погрешность**. При аускультативном методе определения систолического и диастолического АД возможны расхождения от значений, полученных при прямом измерении давления (до 10%). Автоматические электронные тонометры, как правило, занижают значения и систолического, и диастолического АД на 10%.

- **Факторы, влияющие на величины АД**
  - ✧ **Возраст**. У здоровых людей величина систолического АД возрастает со 115 мм рт.ст. у 15-летних до 140 мм рт.ст. у 65-летних людей, т.е. увеличение АД происходит со скоростью около 0,5 мм рт.ст. в год. Диастолическое АД, соответственно, возрастает с 70 мм рт.ст. до 90 мм рт.ст., т.е. со скоростью около 0,4 мм рт.ст. в год.
  - ✧ **Пол**. У женщин систолическое и диастолическое АД ниже между 40 и 50 годами, но выше в возрасте 50 лет и старше.
  - ✧ **Масса тела**. Систолическое и диастолическое АД непосредственно коррелирует с массой тела человека: чем больше масса тела, тем выше АД.
  - ✧ **Положение тела**. Когда человек встаёт, сила тяжести изменяет венозный возврат, уменьшая сердечный выброс и АД. Компенсаторно увеличивается ЧСС, вызывая повышение систолического и диастолического АД и общего периферического сопротивления.
  - ✧ **Мышечная деятельность**. АД повышается во время работы. Систолическое АД увеличивается за счёт того, что усиливаются сокращения сердца. Диастолическое АД вначале понижается за счёт расширения сосудов работающих мышц, а затем интенсивная работа сердца приводит к повышению диастолического АД.

ВЕНОЗНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Движение крови по венам осуществляется в результате насосной функции сердца. Венозный кровоток усиливается также во время каждого вдоха за счёт отрицательного внутриплеврального давления (присасывающее действие) и за счёт сокращений сдавливающих вены скелетных мышц конечностей (в первую очередь ног).

Венозное давление

Центральное венозное давление — давление в крупных венах в месте их впадения в правое предсердие — в среднем составляет около 4,6 мм рт.ст. Центральное венозное давление — важная клиническая характеристика, необходимая для оценки насосной функции сердца. При этом решающее значение имеет *давление в правом предсердии* (около 0 мм рт.ст.) — регуляторе баланса между

способностью сердца откачивать кровь из правого предсердия и правого желудочка в лёгкие и возможностью крови поступать из периферических вен в правое предсердие (*венозный возврат*). Если сердце работает интенсивно, то давление в правом желудочке снижается. Напротив, ослабление работы сердца повышает давление в правом предсердии. Любые воздействия, ускоряющие приток крови в правое предсердие из периферических вен, повышают давление в правом предсердии.

Периферическое венозное давление. Давление в венулах равно 12–18 мм рт.ст. Оно уменьшается в крупных венах примерно до 5,5 мм рт.ст., так как в крупных венах сопротивление движению крови снижено или практически отсутствует. Более того, в грудной и брюшной полостях вены сдавливаются окружающими их структурами.

- **Влияние внутрибрюшного давления.** В брюшной полости в положении лёжа давление составляет 6 мм рт.ст. Оно может повышаться на 15–30 мм рт.ст. при беременности, большой опухоли или появлении избыточной жидкости в брюшной полости (асцит). В этих случаях давление в венах нижних конечностей становится выше внутрибрюшного.
- **Гравитация и венозное давление.** На поверхности тела давление жидкой среды равно атмосферному. Давление в организме растёт по мере продвижения вглубь от поверхности тела. Это давление — результат воздействия силы тяжести воды, поэтому оно называется гравитационным (гидростатическим) давлением. Влияние гравитации на сосудистую систему обусловлено массой крови в сосудах (рис. 23-16, А).
- **Мышечный насос и клапаны вен.** Вены нижних конечностей окружены скелетными мышцами, сокращения которых сдавливают вены. Пульсация соседних артерий также оказывает сдавливающее влияние на вены. Поскольку венозные клапаны препятствуют обратному движению, кровь движется к сердцу. Как показано на рис. 23-16, Б, клапаны вен ориентированы на продвижение крови в направлении сердца.
- **Присасывающее действие сокращений сердца.** Изменения давления в правом предсердии передаются большим венам. Давление в правом предсердии резко падает во время фазы изгнания систолы желудочков, потому что предсердно-желудочковые клапаны втягиваются в полость желудочков,

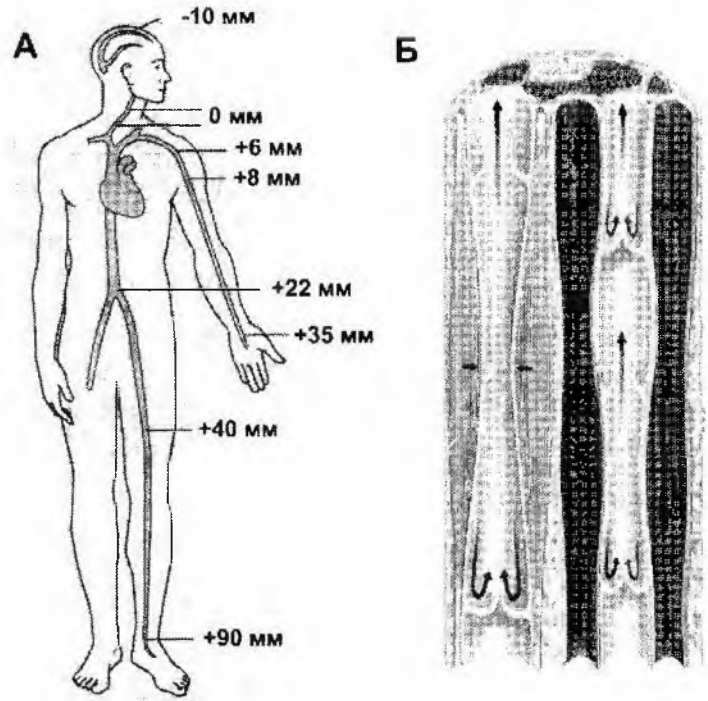


Рис. 23-16. Венозный кровоток. А — действие гравитации на венозное давление в вертикальном положении; Б — венозный (мышечный) насос и роль венозных клапанов.

увеличивая ёмкость предсердия. Происходит всасывание крови в предсердие из крупных вен, и поблизости от сердца венозный кровоток становится пульсирующим.

Депонирующая функция вен

Более 60% объёма циркулирующей крови находится в венах в силу их высокой податливости. При большой кровопотере и падении АД возникают рефлексы с рецепторов каротидных синусов и других рецепторных сосудистых областей, активирующие симпатические нервы вен и вызывающие их сужение. Это приводит к восстановлению многих реакций системы кровообращения, нарушенных кровопотерей. Действительно, даже после потери 20% общего объёма крови система кровообращения восстанавливает свои

нормальные функции за счёт высвобождения резервных объёмов крови из вен. В целом к специализированным участкам кровообращения (так называемые депо крови) относят:

- печень, синусы которой могут высвобождать для кровообращения несколько сотен миллилитров крови;
- селезёнку, способную высвобождать для кровообращения до 1000 мл крови;
- крупные вены брюшной полости, накапливающие более 300 мл крови;
- подкожные венозные сплетения, способные депонировать несколько сотен миллилитров крови.

ТРАНСПОРТ КИСЛОРОДА И УГЛЕКИСЛОТЫ

Транспорт газов крови рассматривается в главе 24.

МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ

Функционирование сердечно-сосудистой системы поддерживает гомеостатическую среду организма. Функции сердца и периферических сосудов скоординированы для транспорта крови в капиллярную сеть, где осуществляется обмен между кровью и тканевой жидкостью. Перенос воды и веществ через стенку сосудов осуществляется посредством диффузии, пиноцитоза и фильтрации. Эти процессы происходят в комплексе сосудов, известном как микроциркуляторные единицы. **Микроциркуляторная единица** состоит из последовательно расположенных сосудов. Это концевые (терминальные) артериолы → метартериолы → прекапиллярные сфинктеры → капилляры → венулы. Кроме того, в состав микроциркуляторных единиц включают артериовенозные анастомозы.

Организация и функциональная характеристика

Функционально сосуды микроциркуляторного русла подразделяются на резистивные, обменные, шунтирующие и ёмкостные.

- **Резистивные сосуды**
  - ✧ Резистивные *прекапиллярные* сосуды — мелкие артерии, терминальные артериолы, метартериолы и прекапиллярные сфинктеры. Прекапиллярные сфинктеры регулируют функции капилляров, отвечая за:
  - ✧ количество открытых капилляров;

- ✧ распределение капиллярного кровотока;
- ✧ скорость капиллярного кровотока;
- ✧ эффективную поверхность капилляров;
- ✧ среднее расстояние для диффузии.
- ✧ Резистивные *посткапиллярные* сосуды — мелкие вены и венулы, содержащие в своей стенке ГМК. Поэтому, несмотря на небольшие изменения в сопротивлении, они оказывают заметное воздействие на капиллярное давление. Соотношение прекапиллярного и посткапиллярного сопротивления определяет величину капиллярного гидростатического давления.

- **Обменные сосуды**. Эффективный обмен между кровью и внесосудистым окружением происходит через стенку капилляров и венул. Максимальная интенсивность обмена наблюдается на венозном конце обменных сосудов, потому что они более проницаемы для воды и растворов.
- **Шунтирующие сосуды** — артериовенозные анастомозы и магистральные капилляры. В коже шунтирующие сосуды участвуют в регуляции температуры тела.
- **Ёмкостные сосуды** — небольшие вены, обладающие высокой степенью податливости.
- **Скорость кровотока**. В артериолах скорость кровотока составляет 4–5 мм/с, в венах — 2–3 мм/с. Эритроциты продвигаются через капилляры поодиночке, меняя свою форму из-за узкого просвета сосудов. Скорость движения эритроцитов — около 1 мм/с.
- **Прерывистый кровоток**. Ток крови в отдельном капилляре зависит прежде всего от состояния прекапиллярных сфинктеров и метартериол, которые периодически сокращаются и расслабляются. Период сокращения или расслабления может занимать от 30 с до нескольких минут. Такие фазные сокращения — результат ответной реакции ГМК сосудов на локальные химические, миогенные и нейрогенные влияния. Наиболее важный фактор, ответственный за степень открытия или закрытия метартериол и капилляров, — концентрация кислорода в тканях. Если содержание кислорода в ткани уменьшается, частота прерывистых периодов кровотока возрастает.
- **Скорость и характер транскапиллярного обмена** зависят от природы транспортируемых молекул (полярные или неполярные

вещества, см. гл. 2), наличия в капиллярной стенке пор и эндотелиальных фенестр, базальной мембраны эндотелия, а также от возможности пиноцитоза через стенку капилляра.

- **Транскапиллярное движение жидкости** определяется соотношением, которое впервые описал Старлинг, между капиллярной и интерстициальной гидростатической и онкотической силами, действующими через капиллярную стенку. Это движение можно описать следующей формулой:

$$V = K_f \times [(P_1 - P_2) - (P_3 - P_4)],$$

где V — объём жидкости, проходящей через стенку капилляра за 1 мин; K_f – коэффициент фильтрации; P_1 — гидростатическое давление в капилляре; P_2 — гидростатическое давление в интерстициальной жидкости; P_3 — онкотическое давление в плазме; P_4 — онкотическое давление в интерстициальной жидкости. Коэффициент капиллярной фильтрации (K_f) — объём жидкости, фильтруемой за 1 мин 100 г ткани при изменении давления в капилляре в 1 мм рт.ст. K_f отражает состояние гидравлической проводимости и поверхности капиллярной стенки.

- **Капиллярное гидростатическое давление** — основной фактор, контролирующий транскапиллярное движение жидкости, — определяется АД, периферическим венозным давлением, прекапиллярным и посткапиллярным сопротивлением. На артериальном конце капилляра гидростатическое давление составляет 30–40 мм рт.ст., а на венозном — 10–15 мм рт.ст. Повышение артериального, периферического венозного давления и посткапиллярного сопротивления или уменьшение прекапиллярного сопротивления будут увеличивать капиллярное гидростатическое давление.
- **Онкотическое давление плазмы** определяется альбуминами и глобулинами, а также осмотическим давлением электролитов. Онкотическое давление на всём протяжении капилляра остаётся относительно постоянным, составляя 25 мм рт.ст.
- **Интерстициальная жидкость** образуется путём фильтрации из капилляров. Состав жидкости аналогичен таковому в плазме крови, исключая более низкое содержание белка. На коротких расстояниях между капиллярами и клетками тканей диффузия обеспечивает быстрый транспорт через интерстиций не толь-

ко молекул воды, но и электролитов, питательных веществ с небольшой молекулярной массой, продуктов клеточного обмена, кислорода, углекислого газа и других соединений.

- **Гидростатическое давление интерстициальной жидкости** колеблется в пределах от −8 до +1 мм рт.ст. Оно зависит от объёма жидкости и податливости интерстициального пространства (способность накапливать жидкость без существенного повышения давления). Объём интерстициальной жидкости составляет 15–20% общей массы тела. Колебания этого объёма зависят от соотношения между притоком (фильтрация из капилляров) и оттоком (лимфоотток). Податливость интерстициального пространства определяется наличием коллагена и степенью гидратации.
- **Онкотическое давление интерстициальной жидкости** определяется количеством белка, проникающего через стенку капилляров в интерстициальное пространство. Общее количество белка в 12 л интерстициальной жидкости тела немного больше, чем в самой плазме. Но поскольку объём интерстициальной жидкости в 4 раза больше объёма плазмы, концентрация белка в интерстициальной жидкости составляет 40% от содержания белка в плазме. В среднем коллоидно-осмотическое давление в интерстициальной жидкости составляет около 8 мм рт.ст.

Движение жидкости через стенку капилляра

Среднее капиллярное давление на артериальном конце капилляров на 15–25 мм рт.ст. больше, чем на венозном конце. В силу этой разницы давлений кровь фильтруется из капилляра на артериальном конце и реабсорбируется на венозном.

- **Артериальная часть капилляра**
  - ✧ Продвижение жидкости на артериальном конце капилляра определяется коллоидно-осмотическим давлением плазмы (28 мм рт.ст., способствует продвижению жидкости в капилляр) и суммой сил (41 мм рт.ст.), продвигающих жидкость из капилляра (давление на артериальном конце капилляра – 30 мм рт.ст., отрицательное интерстициальное давление свободной жидкости — 3 мм рт.ст., коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости — 8 мм рт.ст.). Разность давлений, направленных наружу и внутрь капилляра, составляет 13 мм рт.ст. Эти 13 мм рт.ст.

составляют *фильтрующее давление*, вызывающее переход 0,5% плазмы на артериальном конце капилляра в интерстициальное пространство.

- **Венозная часть капилляра.** В табл. 23-1 представлены силы, определяющие движение жидкости на венозном конце капилляра.

Таблица 23-1. Движение жидкости на венозном конце капилляра

Силы	Давление, мм рт.ст.
Продвигающие жидкость в капилляр	
Коллоидно-осмотическое давление плазмы	28
Продвигающие жидкость из капилляра	
Капиллярное давление в венозном конце капилляра	10
Отрицательное давление свободной интерстициальной жидкости	3
Коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости	8
Суммарное значение	21

✧ Таким образом, разность давлений, направленных внутрь и наружу капилляра, составляет 7 мм рт.ст. — давление реабсорбции в венозном конце капилляра. Низкое давление на венозном конце капилляра изменяет баланс сил в пользу абсорбции. Реабсорбционное давление значительно ниже фильтрационного давления на артериальном конце капилляра. Однако венозные капилляры более многочисленны и более проницаемы. Реабсорбционное давление обеспечивает реабсорбцию 9/10 жидкости, профильтрованной на артериальном конце. Оставшаяся жидкость поступает в лимфатические сосуды.

ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Лимфатическая система — сеть сосудов и лимфатических узлов, возвращающих интерстициальную жидкость в кровь (рис. 23-17, Б).

Образование лимфы

Объём жидкости, возвращающийся в кровоток посредством лимфатической системы, составляет 2–3 л в день. Вещества с вы-

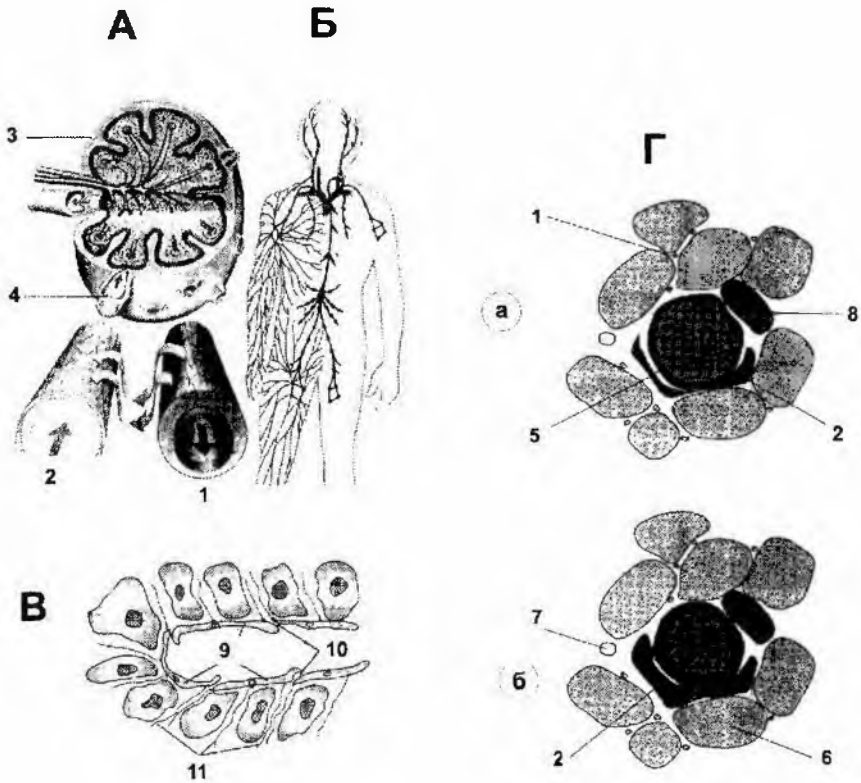


Рис. 23-17. Лимфатическая система. А — строение на уровне микроциркуляторного русла; Б — анатомия лимфатической системы; В — лимфатический капилляр. 1 — кровеносный капилляр, 2 — лимфатический капилляр, 3 — лимфатические узлы, 4 — лимфатические клапаны, 5 — прекапиллярная артериола, 6 — мышечное волокно, 7 — нерв, 8 — венула, 9 — эндотелий, 10 — клапаны, 11 — поддерживающие филаменты; Г — сосуды микроциркуляторного русла скелетной мышцы. При расширении артериолы (а) прилежащие к ней лимфатические капилляры сдавливаются между ней и мышечными волокнами (вверху), при сужении артериолы (б) лимфатические капилляры, напротив, расширяются (внизу). В скелетных мышцах кровеносные капилляры значительно меньше лимфатических.

сокой молекулярной массой (прежде всего белки) не могут абсорбироваться из тканей другим путём, кроме лимфатических капилляров, имеющих специальное строение.

- **Состав лимфы**. Поскольку $^2/_3$ лимфы поступает из печени, где содержание белка превышает 6 г на 100 мл, и кишечника с содержанием белка выше 4 г на 100 мл, то в грудном протоке концентрация белка обычно составляет 3–5 г на 100 мл. После приёма жирной пищи содержание жиров в лимфе грудного протока может возрастать до 2%. Через стенку лимфатических капилляров в лимфу могут проникать бактерии, которые разрушаются и удаляются, проходя через лимфатические узлы.
- **Вхождение интерстициальной жидкости в лимфатические капилляры** (рис. 23-17, В, Г). Эндотелиальные клетки лимфатических капилляров прикрепляются к окружающей соединительной ткани так называемыми поддерживающими филаментами. В местах контакта эндотелиальных клеток конец одной эндотелиальной клетки перекрывает кромку другой клетки. Перекрывающие края клеток образуют подобие клапанов, выступающих внутрь лимфатического капилляра. Когда давление интерстициальной жидкости повышается, эти клапаны регулируют поступление интерстициальной жидкости в просвет лимфатических капилляров. В момент заполнения капилляра, когда давление в нём превысит давление интерстициальной жидкости, входные клапаны закрываются.
- **Ультрафильтрация из лимфатических капилляров**. Стенка лимфатического капилляра — полупроницаемая мембрана, поэтому часть воды возвращается в интерстициальную жидкость путём ультрафильтрации. Коллоидно-осмотическое давление жидкости в лимфатическом капилляре и интерстициальной жидкости одинаково, но гидростатическое давление в лимфатическом капилляре превышает таковое интерстициальной жидкости, что приводит к ультрафильтрации жидкости и концентрированию лимфы. В результате этих процессов концентрация белков в лимфе повышается примерно в 3 раза.
- **Сдавление лимфатических капилляров**. Движения мышц и органов вызывают сдавление лимфатических капилляров. В скелетных мышцах лимфатические капилляры расположены в адвентиции прекапиллярных артериол (см. рис. 23-17, Г). При расширении артериол лимфатические капилляры сдавливают-

ся между ними и мышечными волокнами, при этом входные клапаны закрываются. При сужении артериол входные клапаны, напротив, открываются, и интерстициальная жидкость поступает в лимфатические капилляры.

Движение лимфы

- **Лимфатические капилляры**. Лимфоток в капиллярах минимален, если давление интерстициальной жидкости отрицательное (например, составляет менее −6 мм рт.ст.). Повышение давления выше 0 мм рт.ст. увеличивает лимфоток в 20 раз. Следовательно, любой фактор, повышающий давление интерстициальной жидкости, усиливает также лимфоток. К факторам, повышающим интерстициальное давление, относят:
- увеличение проницаемости кровеносных капилляров;
- увеличение коллоидно-осмотического давления интерстициальной жидкости;
- повышение давления в артериальных капиллярах;
- уменьшение коллоидно-осмотического давления плазмы.
- **Лимфангионы**. Повышения интерстициального давления недостаточно, чтобы обеспечить лимфоток против сил гравитации. *Пассивные механизмы оттока лимфы*: пульсация артерий, влияющая на перемещение лимфы в глубоких лимфатических сосудах, сокращения скелетных мышц, движения диафрагмы — не могут обеспечить лимфоток в вертикальном положении тела. Указанную функцию активно обеспечивает *лимфатический насос*. Сегменты лимфатических сосудов, ограниченные клапанами и содержащие в стенке ГМК (*лимфангионы*), способны автоматически сокращаться. Каждый лимфангион функционирует как отдельный автоматический насос. Наполнение лимфангиона лимфой вызывает сокращение, и лимфа перекачивается через клапаны в следующий сегмент и так далее, вплоть до поступления лимфы в кровоток. В крупных лимфатических сосудах (например, в грудном протоке) лимфатический насос создаёт давление 50−100 мм рт.ст.
- **Грудные протоки**. В состоянии покоя через грудной проток проходит до 100 мл лимфы в час, через правый лимфатический проток — около 20 мл. Ежедневно в кровоток поступает 2−3 л лимфы.

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ КРОВОТОКА

Изменения pO_2, pCO_2 крови, концентрация H^+, молочной кислоты, пирувата и ряда других метаболитов оказывают *локальное воздействие* на стенку сосудов и регистрируются находящимися в стенке сосудов хеморецепторами, а также барорецепторами, реагирующими на давление в просвете сосудов. Эти сигналы поступают в ядра солитарного тракта продолговатого мозга. Продолговатый мозг выполняет три важнейшие сердечно-сосудистых функции: 1) генерирует тонические возбуждающие сигналы к симпатическим преганглионарным волокнам спинного мозга; 2) интегрирует сердечно-сосудистые рефлексы и 3) интегрирует сигналы от гипоталамуса, мозжечка и лимбических отделов коры головного мозга. Ответы ЦНС осуществляет *двигательная вегетативная иннервация* ГМК стенки сосудов и миокарда. Кроме того, существует мощная *система гуморальных регуляторов* ГМК стенки сосудов (вазоконстрикторы и вазодилататоры) и проницаемости эндотелия. Основной параметр регуляции — *системное артериальное давление.*

Локальные регуляторные механизмы

Саморегуляция. Способность тканей и органов регулировать собственный кровоток — *саморегуляция.* Сосуды многих органов обладают внутренней способностью компенсировать умеренные изменения перфузионного давления, изменяя сопротивление сосудов таким образом, чтобы кровоток оставался относительно постоянным. Механизмы саморегуляции функционируют в почках, брыжейке, скелетных мышцах, мозге, печени и миокарде. Различают миогенную и метаболическую саморегуляцию.

- **Миогенная саморегуляция**. Саморегуляция частично обусловлена сократительным ответом ГМК на растяжение. Это миогенная саморегуляция. Как только давление в сосуде начинает расти, кровеносные сосуды растягиваются и ГМК, окружающие их стенку, сокращаются.
- **Метаболическая саморегуляция**. Сосудорасширяющие вещества имеют свойство накапливаться в работающих тканях, что играет свою роль в саморегуляции. Это метаболическая саморегуляция. Уменьшение кровотока приводит к накоплению сосудорасширяющих веществ (вазодилататоры), и сосуды расширяются (вазодилатация). Когда кровоток уси-

ливается, эти вещества удаляются, что приводит к ситуации поддержания сосудистого тонуса.

Сосудорасширяющие эффекты. Метаболические изменения, вызывающие расширение сосудов в большинстве тканей, — уменьшение pO_2 и pH. Эти изменения обусловливают расслабление артериол и прекапиллярных сфинктеров. Увеличение pCO_2 и осмоляльности также расслабляет сосуды. Прямое сосудорасширяющее действие CO_2 наиболее выражено в тканях мозга и коже. Повышение температуры оказывает непосредственное сосудорасширяющее действие. Температура в тканях в результате повышения метаболизма повышается, что также способствует вазодилатации. Молочная кислота и ионы K^+ расширяют сосуды мозга и скелетных мышц. Аденозин расширяет сосуды сердечной мышцы и препятствует выделению вазоконстриктора норадреналина.

Эндотелиальные регуляторы

- **Простациклин и тромбоксан A_2.** Простациклин образуется эндотелиальными клетками и содействует сосудорасширению. Тромбоксан A_2 выделяется из тромбоцитов и способствует вазоконстрикции.
- **Эндогенный релаксирующий фактор — оксид азота (NO).** Эндотелиальные клетки сосудов под воздействием различных веществ и/или условий синтезируют так называемый эндогенный релаксирующий фактор (оксид азота — NO). NO активирует в клетках гуанилатциклазу, необходимую для синтеза цГМФ, в итоге оказывающего расслабляющее воздействие на ГМК сосудистой стенки. Подавление функции NO-синтазы заметно повышает системное АД. В то же время эрекция полового члена связана с выделением NO, вызывающего расширение и наполнение кровью кавернозных тел.
- **Эндотелины** — 21-аминокислотные пептиды — представлены тремя изоформами. Эндотелин-1 синтезируется эндотелиальными клетками (особенно эндотелием вен, коронарных артерий и артерий мозга). Это мощный вазоконстриктор.

Гуморальная регуляция кровообращения

Циркулирующие в крови биологически активные вещества воздействуют на все отделы сердечно-сосудистой системы. К гуморальным сосудорасширяющим факторам (вазодилататоры) от-

носятся кинины, VIP, предсердный натрийуретический фактор (атриопептин), а к гуморальным вазоконстрикторам — вазопрессин, норадреналин, адреналин и ангиотензин II.

Вазодилататоры

- **Кинины**. Два сосудорасширяющих пептида (брадикинин и каллидин — лизил-брадикинин) образуются из белков-предшественников кининогенов под действием протеаз, называемых калликреинами. Кинины вызывают:
  - ✧ сокращение ГМК внутренних органов, расслабление ГМК сосудов и снижение АД;
  - ✧ увеличение проницаемости капилляров;
  - ✧ увеличение кровотока в потовых и слюнных желёз и экзокринной части поджелудочной железы.
- **Предсердный натрийуретический фактор** атриопептин:
  - ✧ увеличивает скорость клубочковой фильтрации;
  - ✧ снижает АД, уменьшая чувствительность ГМК сосудов к действию многих сосудосуживающих веществ;
  - ✧ тормозит секрецию вазопрессина и ренина.

Вазоконстрикторы

- **Норадреналин и адреналин**. Норадреналин — мощный сосудосуживающий фактор; адреналин оказывает менее выраженный сосудосуживающий эффект, а в некоторых сосудах вызывает умеренную вазодилатацию (например, при усилении сократительной активности миокарда расширяет венечные артерии). Стресс или мышечная работа стимулирует выделение норадреналина из симпатических нервных окончаний в тканях и оказывает возбуждающее воздействие на сердце, вызывает сужение просвета вен и артериол. Одновременно усиливается секреция норадреналина и адреналина в кровь из мозгового слоя надпочечников. Поступая во все области тела, эти вещества оказывают на кровообращение такой же сосудосуживающий эффект, как и активация симпатической нервной системы.
- **Ангиотензины**. Ангиотензин II обладает генерализованным сосудосуживающим действием. Ангиотензин II образуется из ангиотензина I (слабое сосудосуживающее действие), который, в свою очередь, формируется из ангиотензиногена под воздействием ренина.

- **Вазопрессин** (антидиуретический гормон, АДГ) обладает выраженным сосудосуживающим действием. Предшественники вазопрессина синтезируются в гипоталамусе, транспортируются по аксонам в заднюю долю гипофиза и оттуда поступают в кровь. Вазопрессин также увеличивает реабсорбцию воды в почечных канальцах.

НЕЙРОГЕННЫЙ КОНТРОЛЬ КРОВООБРАЩЕНИЯ

В основе регуляции функций сердечно-сосудистой системы находится тоническая деятельность нейронов продолговатого мозга, активность которых меняется под влиянием афферентных импульсов от чувствительных рецепторов системы — баро- и хеморецепторов. Сосудодвигательный центр продолговатого мозга постоянно взаимодействует с гипоталамусом, мозжечком и корой головного мозга для координированной функции сердечно-сосудистой системы таким образом, чтобы ответ на изменения в организме был абсолютно согласованным и многоплановым.

Сосудистые афференты

- **Барорецепторы** особенно многочисленны в дуге аорты и в стенке крупных вен, лежащих близко к сердцу. Эти нервные окончания образованы терминалями волокон, проходящих в составе блуждающего нерва.
- **Специализированные сенсорные структуры.** В рефлекторной регуляции кровообращения участвуют каротидный синус и каротидное тельце (см. рис. 23-18, В, 25-10, А), а также подобные им образования дуги аорты, лёгочного ствола, правой подключичной артерии.
  - ✧ **Каротидный синус** расположен вблизи бифуркации общей сонной артерии и содержит многочисленные барорецепторы, импульсация от которых поступает в центры, регулирующие деятельность сердечно-сосудистой системы. Нервные окончания барорецепторов каротидного синуса — терминали волокон, проходящих в составе синусного нерва (Геринга) — ветви языкоглоточного нерва.
  - ✧ **Каротидное тельце** (рис. 25-10, Б) реагирует на изменения химического состава крови и содержит гломусные клетки, образующие синаптические контакты с терминалями афферентных волокон. Афферентные волокна для каротидного

тельца содержат вещество P и относящиеся к кальцитониновому гену пептиды. На гломусных клетках заканчиваются также эфферентные волокна, проходящие в составе синусного нерва (Херинга), и постганглионарные волокна из верхнего шейного симпатического ганглия. Терминали этих волокон содержат светлые (ацетилхолин) или гранулярные (катехоламины) синаптические пузырьки. Каротидное тельце регистрирует изменения pCO_2 и pO_2, а также сдвиги pH крови. Возбуждение передаётся через синапсы на афферентные нервные волокна, по которым импульсы поступают в центры, регулирующие деятельность сердца и сосудов. Афферентные волокна от каротидного тельца проходят в составе блуждающего и синусного нервов.

Сосудодвигательный центр

Группы нейронов, расположенные билатерально в ретикулярной формации продолговатого мозга и нижней трети моста, объединяют понятием «сосудодвигательный центр» (см. рис. 23-18, B). Этот центр передаёт парасимпатические влияния через блуждающие нервы к сердцу и симпатические влияния через спинной мозг и периферические симпатические нервы к сердцу и ко всем или почти всем кровеносным сосудам. Сосудодвигательный центр включает две части — *сосудосуживающий и сосудорасширяющий центры*.

- **Сосуды.** Сосудосуживающий центр постоянно передаёт сигналы частотой от 0,5 до 2 Гц по симпатическим сосудосуживающим нервам. Это постоянное возбуждение обозначают термином *симпатический сосудосуживающий тонус*, а состояние постоянного частичного сокращения ГМК кровеносных сосудов — термином *вазомоторный тонус*.
- **Сердце.** Одновременно сосудодвигательный центр контролирует деятельность сердца. Латеральные отделы сосудодвигательного центра передают возбуждающие сигналы через симпатические нервы к сердцу, увеличивая частоту и силу его сокращений. Медиальные отделы сосудодвигательного центра через моторные ядра блуждающего нерва и волокна блуждающих нервов передают парасимпатические импульсы, урежающие ЧСС. Частота и сила сокращений сердца увеличиваются одновременно с сужением сосудов тела и уменьшаются одновременно с расслаблением сосудов.

- **Влияния, действующие на сосудодвигательный центр**:
  - ✧ **прямая стимуляция** (CO_2, гипоксия);
  - ✧ **возбуждающие влияния** нервной системы из коры больших полушарий через гипоталамус, от болевых рецепторов и рецепторов мышц, от хеморецепторов каротидного синуса и дуги аорты;
  - ✧ **ингибирующие влияния** нервной системы из коры больших полушарий через гипоталамус, из лёгких, от барорецепторов каротидного синуса, дуги аорты и лёгочной артерии.

Иннервация кровеносных сосудов

Все кровеносные сосуды, содержащие в своей стенке ГМК (т.е. за исключением капилляров и части венул), иннервируются моторными волокнами из симпатического отдела вегетативной нервной системы. Симпатическая иннервация мелких артерий и артериол регулирует кровоток в тканях и АД. Симпатические волокна, иннервирующие венозные ёмкостные сосуды, управляют объёмом крови, депонированной в венах. Сужение просвета вен уменьшает венозную ёмкость и увеличивает венозный возврат.

- **Норадренергические волокна**. Их влияние заключается в сужении просвета сосудов (рис. 23-18, А).
- **Симпатические сосудорасширяющие нервные волокна**. Резистивные сосуды скелетных мышц, помимо сосудосуживающих симпатических волокон, иннервированы сосудорасширяющими холинергическими волокнами, проходящими в составе симпатических нервов. Кровеносные сосуды сердца, лёгких, почек и матки также иннервируются симпатическими холинергическими нервами.
- **Иннервация ГМК**. Пучки норадренергических и холинергических нервных волокон образуют сплетения в адвентициальной оболочке артерий и артериол. Из этих сплетений варикозные нервные волокна направляются к мышечной оболочке и оканчиваются на её внешней поверхности, не проникая к глубжележащим ГМК. Нейромедиатор достигает внутренних частей мышечной оболочки сосудов путём диффузии и распространения возбуждения от одной ГМК к другой посредством щелевых контактов.
- **Тонус**. Сосудорасширяющие нервные волокна не пребывают в состоянии постоянного возбуждения (тонуса), тогда как

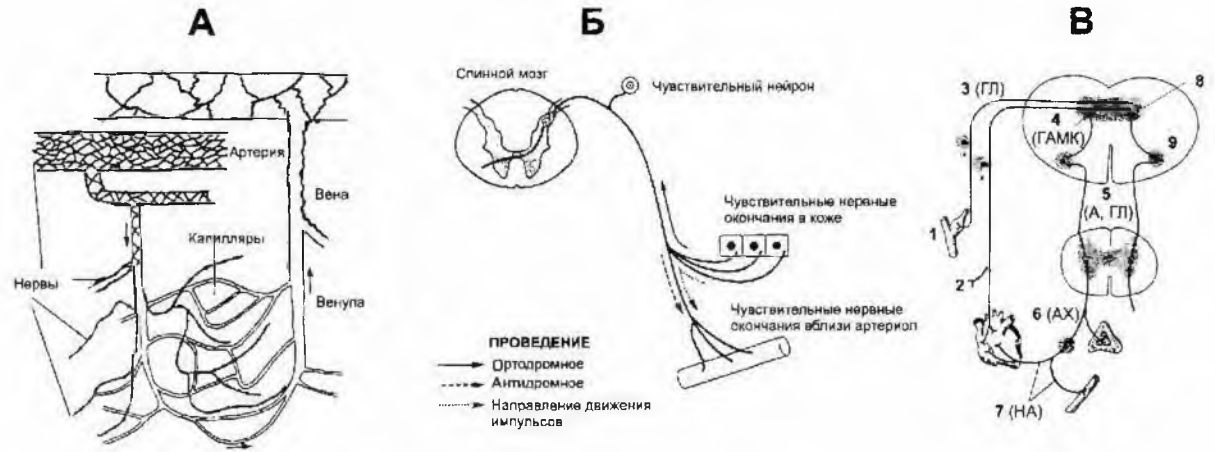


Рис. 23-18. Контроль кровообращения со стороны нервной системы. А — двигательная симпатическая иннервация сосудов; Б — аксон-рефлекс. Антидромные импульсы обусловливают выделение вещества Р, расширяющего сосуды и увеличивающего проницаемость капилляров; В — механизмы продолговатого мозга, контролирующие АД. ГЛ — глутамат; НА — норадреналин; АХ — ацетилхолин; А — адреналин; IX — языкоглоточный нерв; X — блуждающий нерв. 1 — каротидный синус, 2 — дуга аорты, 3 — барорецепторные афференты, 4 — тормозные вставочные нейроны, 5 — бульбоспинальный путь, 6 — симпатические преганглионары, 7 — симпатические постганглионары, 8 — ядро одиночного пути, 9 — ростральное вентролатеральное ядро.

сосудосуживающие волокна обычно проявляют тоническую активность. Если перерезать симпатические нервы (что обозначают термином «симпатэктомия»), то кровеносные сосуды расширяются. В большинстве тканей сосуды расширяются в результате уменьшения частоты тонических разрядов в сосудосуживающих нервах.

- **Аксон-рефлекс**. Механическое или химическое раздражение кожи может сопровождаться локальным расширением сосудов. Полагают, что при раздражении тонких безмиелиновых кожных болевых волокон ПД не только распространяются в центростремительном направлении к спинному мозгу (*ортодромно*), но и по эфферентным коллатералям (*антидромно*) поступают к кровеносным сосудам иннервируемой данным нервом области кожи (рис. 23-18, Б). Этот местный нервный механизм называют аксон-рефлексом.

Регуляция артериального давления

АД поддерживается на необходимом рабочем уровне с помощью рефлекторных контролирующих механизмов, функционирующих на основании принципа обратной связи.

- **Барорецепторный рефлекс**. Один из хорошо известных нервных механизмов контроля АД — барорецепторный рефлекс. Барорецепторы имеются в стенке почти всех крупных артерий в области грудной клетки и шеи, особенно много барорецепторов в каротидном синусе и в стенке дуги аорты. Барорецепторы каротидного синуса (см. рис. 25-10) и дуги аорты не реагируют на АД в пределах от 0 до 60–80 мм рт.ст. Рост давления выше этого уровня вызывает ответную реакцию, которая прогрессивно возрастает и достигает максимума при АД около 180 мм рт.ст. Нормальное среднее рабочее АД колеблется в пределах 110–120 мм рт.ст. Небольшие отклонения от этого уровня усиливают возбуждение барорецепторов. Они отвечают на изменения АД очень быстро: частота импульсации возрастает во время систолы и так же быстро уменьшается во время диастолы, что происходит в течение долей секунды. Таким образом, барорецепторы более чувствительны к изменениям давления, чем к его стабильному уровню.
  - ✧ **Усиленная импульсация от барорецепторов**, вызванная подъёмом АД, поступает в продолговатый мозг, *тормозит со-*

судосуживающий центр продолговатого мозга и возбуждает центр блуждающего нерва. В результате расширяется просвет артериол, уменьшается частота и сила сердечных сокращений. Другими словами, возбуждение барорецепторов рефлекторно вызывает снижение АД за счёт уменьшения периферического сопротивления и сердечного выброса.

- ✧ **Низкое АД оказывает противоположное действие**, что приводит к его рефлекторному повышению до нормального уровня. Снижение давления в области каротидного синуса и дуги аорты инактивирует барорецепторы, и они перестают оказывать тормозящее влияние на сосудодвигательный центр. В итоге последний активируется и вызывает повышение АД.

- **Хеморецепторы каротидного синуса и аорты**. Хеморецепторы — хемочувствительные клетки, реагирующие на недостаток кислорода, избыток углекислого газа и водородных ионов, — расположены в каротидных и аортальных тельцах. Хеморецепторные нервные волокна от телец вместе с барорецепторными волокнами идут в сосудодвигательный центр продолговатого мозга. При уменьшении АД ниже критического уровня хеморецепторы стимулируются, поскольку снижение кровотока уменьшает содержание O_2 и увеличивает концентрацию CO_2 и H^+. Таким образом, импульсация от хеморецепторов возбуждает сосудодвигательный центр и способствует повышению АД.
- **Рефлексы с лёгочной артерии и предсердий**. В стенке обоих предсердий и лёгочной артерии имеются рецепторы растяжения (рецепторы низкого давления). Рецепторы низкого давления воспринимают изменения объёма, происходящие одновременно с изменениями АД. Возбуждение этих рецепторов вызывает рефлексы параллельно с барорецепторными рефлексами.
- **Рефлексы с предсердий, активирующие почки**. Растяжение предсердий вызывает рефлекторное расширение афферентных (приносящих) артериол в клубочках почек. Одновременно сигнал поступает из предсердия в гипоталамус, уменьшая секрецию АДГ. Комбинация двух эффектов — увеличения клубочковой фильтрации и уменьшения реабсорбции жидкости — способствует уменьшению объёма крови и возвращению его к нормальному уровню.

- **Рефлекс с предсердий, контролирующий ЧСС.** Увеличение давления в правом предсердии вызывает рефлекторное увеличение ЧСС (рефлекс Бейнбриджа). Рецепторы растяжения предсердия, вызывающие рефлекс Бейнбриджа, передают афферентные сигналы через блуждающий нерв в продолговатый мозг. Затем возбуждение возвращается обратно к сердцу по симпатическим путям, увеличивая частоту и силу сокращений сердца. Этот рефлекс препятствует переполнению кровью вен, предсердий и лёгких. **Артериальная гипертензия.** Нормальное систолическое и диастолическое давление составляет 120/80 мм рт.ст. Артериальной гипертензией называют состояние, когда систолическое давление превышает 140 мм рт.ст., а диастолическое — 90 мм рт.ст.

Контроль сердечного ритма

Практически все механизмы, контролирующие системное АД, в той или иной мере изменяют ритм сердца. Стимулы, ускоряющие ритм сердца, также повышают АД. Стимулы, замедляющие ритм сокращений сердца, снижают АД. Имеются и исключения. Так, если рецепторы растяжения предсердий раздражены, повышается ЧСС и возникает артериальная гипотензия. Повышение внутричерепного давления вызывает брадикардию и повышение АД. В сумме *учащают* ритм сердца уменьшение активности барорецепторов в артериях, левом желудочке и лёгочной артерии, увеличение активности рецепторов растяжения предсердий, вдох, эмоциональное возбуждение, болевые раздражения, мышечная нагрузка, норадреналин, адреналин, гормоны щитовидной железы, лихорадка, рефлекс Бейнбриджа и чувство ярости, а *урежают* ритм сердца увеличение активности барорецепторов в артериях, левом желудочке и лёгочной артерии, выдох, раздражение болевых волокон тройничного нерва и повышение внутричерепного давления.

Обобщение главы

Сердечно-сосудистая система является транспортной системой, доставляющей необходимые вещества тканям организма и удаляющей продукты метаболизма. Она также отвечает за доставку крови через лёгочную циркуляцию для поглощения кислорода из лёгких и выделения углекислого газа в лёгкие.

Сердце является мышечным насосом, разделённым на правую и левую части. Правое сердце накачивает кровь в лёгкие; левое сердце — во все оставшиеся системы организма.

Давление создаётся внутри предсердий и желудочков сердца за счёт сокращений сердечной мышцы. Однонаправленно открывающиеся клапаны предотвращают обратный поток между камерами и обеспечивают поступательное движение крови через сердце.

Артерии транспортируют кровь от сердца к органам; вены — от органов к сердцу.

Капилляры являются основной системой обмена между кровью и внеклеточной жидкостью.

Клетки сердца не нуждаются в сигналах из нервных волокон для генерации потенциалов действия.

Клетки сердца проявляют свойства автоматизма и ритмичности.

Плотные контакты, соединяющие клетки внутри миокарда, позволяют сердцу электрофизиологически вести себя как функциональный синцитий.

Открытие потенциалзависимых натриевых каналов и потенциалзависимых кальциевых каналов и закрытие потенциалзависимых калиевых каналов отвечают за деполяризацию и формирование потенциала действия.

Потенциалы действия в кардиомиоцитах желудочков имеют продлённое плато фазы деполяризации, ответственное за создание длительного рефрактерного периода в клетках сердца.

Синусно-предсердный узел инициирует электрическую активность в нормальном сердце.

Норадреналин увеличивает автоматическую активность и скорость проведения потенциалов действия; ацетилхолин уменьшает их.

Электрическая активность, возникшая в синусно-предсердном узле, распространяется по мускулатуре предсердия, через предсердно-желудочковый узел и волокна Пуркинье к мускулатуре желудочка.

Предсердно-желудочковый узел задерживает поступление потенциалов действия в миокард желудочков.

Электрокардиограмма отображает варьирующие во времени разности электрических потенциалов между реполяризованными и деполяризованными участками сердца.

ЭКГ обеспечивает клинически ценную информацию о скорости, ритме, формах деполяризации и массе электрически активной сердечной мышцы.

ЭКГ отображает изменения в метаболизме сердца и электролитах плазмы так же, как и эффекты лекарственных средств.

Сократимость сердечной мышцы изменяется под влиянием инотропных вмешательств, которые включают изменения частоты сердца, при симпатической стимуляции или содержании в крови катехоламинов.

Кальций входит в клетки сердечной мышцы во время плато потенциала действия и побуждает выделение внутриклеточного кальция из запасов в саркоплазматическом ретикулуме.

Сократимость мышцы сердца связана с изменениями количества кальция, выделяющегося из саркоплазматической сети, под воздействием входящего в кардиомиоциты экстраклеточного кальция.

Изгнание крови из желудочков подразделяется на быструю и медленную фазы.

Ударный объём – количество крови, выбрасываемой из желудочков во время систолы. Имеется разница между желудочковым конечно-диастолическим и конечно-систолическим объёмами.

Желудочки не освобождаются полностью от крови во время систолы, оставляя резидуальный объём для следующего цикла наполнения.

Наполнение желудочков кровью подразделяется на периоды быстрого и медленного наполнения.

Тоны сердца во время сердечного цикла имеют отношение к открытию и закрытию клапанов сердца.

Сердечный выброс – производное от ударного объёма и частоты сокращений сердца.

Объём ударного выброса определяют конечно-диастолическая длина миокардиоцитов, постнагрузка и сократимость миокарда.

Энергия сердца зависит от растяжения стенок желудочков, частоты сердцебиений, ударного объёма и сократимости.

Сердечный выброс и системное сосудистое сопротивление определяют величину артериального давления.

Ударный объём и податливость стенок артерий – главные факторы пульсового давления.

Артериальная податливость уменьшается, в то время как артериальное давление повышается.

Центральное венозное давление и сердечный выброс взаимосвязаны.

Микроциркуляция контролирует транспорт воды и веществ между тканями и кровью.

Перенос газов и жирорастворимых молекул осуществляется путём диффузии через эндотелиальные клетки.

Транспорт водорастворимых молекул происходит за счёт диффузии через поры между прилежащими эндотелиальными клетками.

Диффузия веществ через стенку капилляров зависит от концентрационного градиента вещества и проницаемости капилляра к этому веществу.

Фильтрация или абсорбция воды через капиллярную стенку осуществляется через поры между прилежащими эндотелиальными клетками.

Гидростатическое и осмотическое давление являются первичными силами для фильтрации и абсорбции жидкости сквозь капиллярную стенку.

Соотношение посткапиллярного и прекапиллярного давления является основным фактором капиллярного гидростатического давления.

Лимфатические сосуды выводят излишки воды и белковых молекул из интерстициального пространства между клетками.

Миогенная саморегуляция артериол представляет собой ответную реакцию ГМК стенки сосудов на увеличение давления или растяжения.

Промежуточные продукты метаболизма вызывают расширение артериол.

Оксид азота (NO), выделяющийся из клеток эндотелия, является главным местным сосудорасширяющим фактором.

Аксоны симпатической нервной системы выделяют норадреналин, который суживает артериолы и венулы.

Ауторегуляция кровотока через некоторые органы поддерживает кровоток на постоянном уровне в условиях, когда изменяется артериальное давление.

Симпатическая нервная система действует на сердце через β-адренорецепторы; парасимпатическая — через мускариновые холинергические рецепторы.

Симпатическая нервная система действует на кровеносные сосуды главным образом через α-адренорецепторы.

Рефлекторный контроль кровяного давления осуществляется нейрогенными механизмами, управляющими частотой сердца, ударным объёмом и системным сопротивлением сосудов.

Барорецепторные и сердечно-лёгочные рецепторы важны для регуляции краткосрочных изменений артериального давления.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система, аргинин-вазопрессин и предсердный натрийуретический пептид играют важную роль в долговременной гормональной регуляции объёма крови и артериального давления.

Глава 24

КРОВЬ

Кровь относится к жидкостям внутренней среды организма, точнее — к внеклеточной жидкости, ещё точнее — к циркулирующей в сосудистой системе плазме крови и взвешенным (суспендированным) в плазме клеткам. Свернувшаяся (коагулировавшая) кровь состоит из сгустка (тромб), включающего клеточные элементы и некоторые белки плазмы, и прозрачной жидкости, сходной с плазмой, но лишённой фибриногена (сыворотка). Система крови включает органы кроветворения (гемопоэз) и периферическую кровь, как её циркулирующую, так и депонированную (зарезервированную) в органах и тканях фракцию. Кровь — одна из интегрирующих систем организма. Различные отклонения в состоянии организма и отдельных органов приводят к изменениям в системе крови, и наоборот. Именно поэтому, оценивая состояние здоровья или нездоровья человека, тщательно исследуют параметры, характеризующие кровь (гематологические показатели).

Функции крови

Многочисленные функции крови определяются не только присущими самой крови (плазме и клеточным элементам) свойствами, но и теми обстоятельствами, что кровь циркулирует в сосудистой системе, пронизывающей все ткани и органы, и находится в постоянном обмене с интерстициальной жидкостью, омывающей все клетки организма. В самом общем виде к функциям крови относятся **транспортная**, **гомеостатическая**, **защитная и гемокоагуляционная**. Как часть внутренней среды организма, кровь является интегральной частью практически любой функциональной активности (например, участие крови в дыхании, питании и метаболизме, экскреции, регуляция гормональная и температурная, регуляция кислотно-щёлочного равновесия и объёма жидкостей, осуществление иммунных реакций).

Объёмы крови

Общий объём крови принято рассчитывать исходя из массы тела (без учёта жира), что составляет примерно 7% (6–8%, для новорождённых — 8,5%). Так, у взрослого мужчины массой 70 кг объём крови составляет около 5600 мл. При этом 3,5–4 л обычно циркулирует в сосудистом русле и полостях сердца (циркулирующая фракция крови, или **ОЦК — объём циркулирующей крови**), а 1,5–2 л депонировано в сосудах органов брюшной полости, лёгких, подкожной клетчатки и других тканей (**депонированная фракция**). **Объём плазмы** составляет примерно 55% общего объёма крови, **клеточные элементы** — 45% (36–48%) общего объёма крови.

Гематокрит (Ht, или гематокритное число) — отношение объёма клеточных элементов крови (99% приходится на эритроциты) к объёму плазмы — в норме равен у мужчин 0,41–0,50, у женщин 0,36–0,44. Определение объёма крови осуществляют прямо (за счёт мечения эритроцитов ^{51}Cr) или косвенно (за счёт мечения альбумина плазмы ^{131}I или определения гематокрита).

Реологические свойства

Реологические (в том числе вязкие) свойства крови важны, когда необходимо оценить движение крови в сосудах и суспензионную стабильность эритроцитов.

Вязкость — свойство жидкости, влияющее на скорость её движения. Вязкость крови на 99% определяют эритроциты. Сопротивление потоку крови (по закону Пуазейля) прямо пропорционально вязкости, а вязкость прямо пропорциональна гематокриту. Таким образом, *увеличение гематокрита означает увеличение нагрузки на сердце* (т.е. происходит увеличение объёмов наполнения и выброса сердцем).

Суспензионная стабильность эритроцитов. Эритроциты в крови отталкиваются друг от друга, так как имеют на поверхности отрицательный заряд. Уменьшение поверхностного отрицательного заряда эритроцитов обусловливает их агрегацию; такие агрегаты менее устойчивы в гравитационном поле, так как увеличена их эффективная плотность. **Скорость оседания эритроцитов** (СОЭ) является мерой оценки суспензионной устойчивости эритроцитов. Величину СОЭ измеряют градуированными капиллярными пипетками, а чтобы предотвратить свёртывание крови, к ней добавляют трёхзамещённый цитрат натрия (так называемая цитратная кровь).

В течение часа в верхней части капиллярной трубки появляется светлый столбик плазмы, высота которого в миллиметрах и является величиной СОЭ (у здоровых лиц 2–15 мм/ч). Наиболее типичная причина повышения СОЭ — воспаление различного генеза (бактериальное, аутоиммунное), беременность, опухолевые заболевания, что приводит к изменениям белкового состава плазмы крови (особенно «ускоряет» СОЭ увеличение содержания фибриногена и отчасти γ-глобулинов).

ПЛАЗМА

Надосадочная жидкость, образующаяся после центрифугирования свернувшейся крови, — кровяная **сыворотка**. Надосадочная жидкость после центрифугирования цельной крови с добавленными к ней антикоагулянтами (цитратная кровь, гепаринизированная кровь) — **плазма** крови. В отличие от плазмы в сыворотке нет ряда плазменных факторов свёртывания крови (I — фибриноген, II — протромбин, V — проакцелерин и VIII — антигемофилический фактор). Плазма — жидкость бледно-янтарного цвета, содержащая белки, углеводы, липиды, липопротеины, электролиты, гормоны и другие химические соединения. Объём плазмы — около 5% массы тела (при массе 70 кг — 3500 мл) и 7,5% всей воды организма. Плазма крови состоит из воды (90%) и растворённых в ней веществ (10%, органические — 9%, неорганические — 1%; в твёрдом остатке на долю белков приходится примерно $^2/_3$, а $^1/_3$ — низкомолекулярные вещества и электролиты). Химический состав плазмы сходен с интерстициальной жидкостью (преобладающий катион — Na^+, преобладающие анионы — Cl^-, HCO_3^-), но концентрация белка в плазме выше (70 г/л).

Белки

В плазме содержится несколько сотен различных белков, поступающих в основном из печени, но, кроме того, и из циркулирующих в крови клеточных элементов и из множества внесосудистых источников. Функции плазменных белков крайне разнообразны.

Классификации. Плазменные белки классифицируют по физико-химическим признакам (точнее, по их подвижности в электрическом поле), а также в зависимости от выполняемых функций.

- **Электрофоретическая подвижность**. Выделены пять электрофоретических фракций плазменных белков: альбумины и глобулины (α_1- и α_2-, β- и γ-).
  - ✧ **Альбумины** (40 г/л, $M_r \approx 60–65$ кД) *в значительной степени определяют онкотическое (коллоидно-осмотическое) давление* (25 мм рт.ст., или 3,3 кПа) крови (в 5 раз более онкотического давления межклеточной жидкости. Именно поэтому при массивной потере альбуминов (гипоальбуминемия) через почки развиваются «почечные» отёки, а при голодании — «голодные» отёки.
  - ✧ **Глобулины** (30 г/л), в том числе (примеры):
    - ✦ α_1-глобулины: α_1-антитрипсин, α_1-липопротеины (высокой плотности), протромбин;
    - ✦ α_2-глобулины: α_2-макроглобулин, α_2-антитромбин III, α_2-гаптоглобулин, плазминоген;
    - ✦ β-глобулины: β-липопротеины (низкой плотности), апоферритин, гемопексин, фибриноген, С-реактивный белок;
    - ✦ γ-глобулины: иммуноглобулины (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM).
- **Функциональная классификация**. Выделяют три главные группы: 1) белки системы свёртывания крови; 2) белки, участвующие в иммунных реакциях; 3) транспортные белки.
  - ✧ **1. Белки системы свёртывания крови** (см. подробнее ниже). Различают коагулянты и антикоагулянты. Обе группы белков обеспечивают равновесие между процессами формирования и разрушения тромба.
    - ✦ **Коагулянты** (в первую очередь это плазменные факторы свёртывания) участвуют в формировании тромба, например фибриноген (синтезируется в печени и при гемокоагуляции превращается в фибрин).
    - ✦ **Антикоагулянты** — компоненты фибринолитической системы (препятствуют свёртыванию).
  - ✧ **2. Белки, участвующие в иммунных реакциях**. К этой группе относят Ig (подробнее см. гл. 29) и белки системы комплемента.
  - ✧ **3. Транспортные белки** — альбумины (жирные кислоты), аполипопротеины (холестерин), трансферрин (железо), гаптоглобин (Hb), церулоплазмин (медь), транскортин (кортизол), транскобаламины (витамин B_{12}) и множество других

Липопротеины

В плазме крови холестерин и триглицериды формируют комплексы с белками. Такие различные по величине и другим признакам комплексы называются липопротеинами (ЛП). Транспорт холестерина осуществляют липопротеины низкой плотности (ЛПНП), ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛП промежуточной плотности (ЛППП), ЛП высокой плотности (ЛПВП), а также хиломикроны. С клинической точки зрения (вероятность развития артериосклеротического поражения — атеросклероза) существенное значение имеет содержание в крови холестерина и способность ЛП фиксироваться в стенке артерий (атерогенность).

- ЛПВП — наименьшие по размеру (5–12 нм) ЛП — легко проникают в стенку артерий и также легко её покидают, т.е. ЛПВП не атерогенны.
- ЛПНП (18–25 нм), ЛППП промежуточной плотности (25–35 нм) и немногочисленные ЛПОНП (размер около 50 нм) слишком малы для того, чтобы проникнуть в стенку артерий. После окисления эти ЛП легко задерживаются в стенке артерий. Именно эти категории ЛП атерогенны.
- Крупные по размеру ЛП — хиломикроны (75–1200 нм) и ЛПОНП значительных размеров (80 нм) — слишком велики для того, чтобы проникнуть в артерии, и не расцениваются как атерогенные.

Осмотическое и онкотическое давление

Содержащиеся в плазме осмолиты (осмотически активные вещества), т.е. электролиты низкомолекулярных (неорганические соли, ионы) и высокомолекулярных веществ (коллоидные соединения, преимущественно белки) определяют важнейшие свойства крови — *осмотическое и онкотическое давление*. В медицинской практике эти параметры важны не только по отношению к крови *per se* (например, представление об изотоничности растворов), но и для реальной ситуации *in vivo* (например, для понимания механизмов перехода воды через капиллярную стенку между кровью и межклеточной жидкостью, в частности механизмов развития отёков, разделёнными эквивалентом полупроницаемой мембраны — стенкой капилляра). В этом контексте для клинической практики существенны и такие параметры, как *эффективное гидростатическое и центральное венозное давление*.

- ✧ **Осмотическое давление** (π, см. подробнее в гл. 3, в том числе на рис. 2-9) — избыточное гидростатическое давление на раствор, отделённый от растворителя (воды) полупроницаемой мембраной, при котором прекращается диффузия растворителя через мембрану (в условиях *in vivo* ею является сосудистая стенка). Осмотическое давление крови можно определить по точке замерзания (т.е. криоскопически); в норме оно составляет 7,5 атм (5800 мм рт.ст., 770 кПа, 290 мосмоль/кг воды).
- ✧ **Онкотическое давление** (коллоидно-осмотическое давление — КОД) — давление, которое возникает за счёт удержания воды в сосудистом русле белками плазмы крови. При нормальном содержании белка в плазме (70 г/л) КОД плазмы — 25 мм рт.ст. (3,3 кПа), тогда как КОД межклеточной жидкости значительно ниже (5 мм рт.ст., или 0,7 кПа).
- ✧ **Эффективное гидростатическое давление** — разница между гидростатическим давлением межклеточной жидкости (7 мм рт.ст.) и гидростатическим давлением крови в микрососудах. В норме эффективное гидростатическое давление составляет в артериальной части микрососудов 36—38 мм рт.ст., а в венозной — 14—16 мм рт.ст.
- ✧ **Центральное венозное давление** — давление крови внутри венозной системы (в верхней и нижней полых венах), в норме составляющее 4—10 см вод.ст. Центральное венозное давление снижается при уменьшении ОЦК и повышается при сердечной недостаточности и застое в системе кровообращения.

Инфузионные растворы

Солевые инфузионные растворы для внутривенного введения должны иметь то же осмотическое давление, что и плазма, т.е. быть изоосмотическими (изотоническими, например так называемый физиологический раствор — 0,85% раствор хлорида натрия).

Кислотно-щелочное равновесие, включая буферные системы крови, рассмотрено в главе 28.

КЛЕТОЧНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ КРОВИ

К клеткам крови (устаревшее название — форменные элементы) относятся эритроциты, лейкоциты и тромбоциты, или кровяные пластинки (рис. 24-1). Клетки крови изучают микроскопически

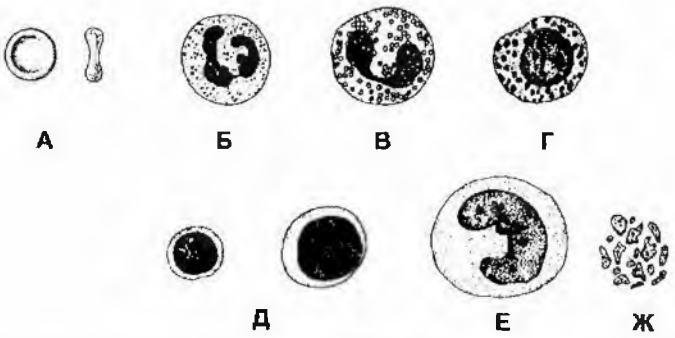


Рис. 24-1. Клетки крови [11]. Кровь содержит три разновидности клеток: эритроциты (безъядерные клетки, имеющие форму двояковогнутого диска), лейкоциты (ядерные клетки шаровидной формы, содержащие различного типа гранулы) и тромбоциты (фрагменты цитоплазмы расположенных в костном мозге гигантских клеток — мегакариоцитов). А — эритроцит; Б — нейтрофил; В — эозинофил; Г — базофил; Д — лимфоциты (малый и большой); Е — моноцит; Ж — тромбоциты.

на мазках, окрашенных по Романовскому–Гимзе, Райту и др. Содержание в периферической крови взрослого человека эритроцитов у мужчин — $4{,}5–5{,}7\times10^{12}$/л (у женщин — $3{,}9–5\times10^{12}$/л), лейкоцитов — $3{,}8–9{,}8\times10^{9}$/л (лимфоциты — $1{,}2–3{,}3\times10^{9}$/л, моноциты — $0{,}2–0{,}7\times10^{9}$/л, зернистые лейкоциты — $1{,}8–6{,}6\times10^{9}$/л), тромбоцитов — $190–405\times10^{9}$/л. В периферической крови циркулируют дефинитивные формы клеток, образование которых (кроветворение, или гемопоэз) происходит в красном костном мозге и органах лимфоидной системы (тимус, селезёнка, лимфатические узлы и лимфоидные фолликулы). Из стволовой кроветворной клетки в красном костном мозге формируются эритроидные клетки (в кровь поступают эритроциты и ретикулоциты), миелоидные клетки (зернистые лейкоциты, в кровь поступают палочко- и сегментоядерные нейтрофильные лейкоциты, зрелые базофильные и эозинофильные лейкоциты), моноциты, кровяные пластинки и часть лимфоцитов, в органах лимфоидной системы — Т- и В-лимфоциты.

Гемопоэз

Кроветворение — образование из стволовой кроветворной клетки клеток-предшественниц конкретных гемопоэзов, их про-

лиферация и дифференцировка, а также созревание клеточных элементов крови в условиях специфического микроокружения и под влиянием факторов гемопоэза. В пренатальном периоде гемопоэз происходит в нескольких развивающихся органах (см. гл. 20). Кроветворение после рождения, у детей, подростков и взрослого человека осуществляется в костном мозге плоских костей (череп, рёбра, грудина, позвонки, кости таза) и эпифизов трубчатых костей, а кроветворными органами для лимфоцитов являются селезёнка, тимус, лимфатические узлы, лимфоидные фолликулы в составе разных органов.

Зрелые клетки периферической крови развиваются из предшественников, созревающих в красном костном мозге. Унитарная теория кроветворения (рис. 24-2) предусматривает, что родоначальница всех клеточных элементов крови — **стволовая кроветворная клетка**. Её потомки — **полипотентные клетки-предшественницы** лимфоцитопоэза (CFU-Ly) и миелопоэза (CFU-GEMM). В результате деления CFU-Ly и CFU-GEMM их потомки остаются

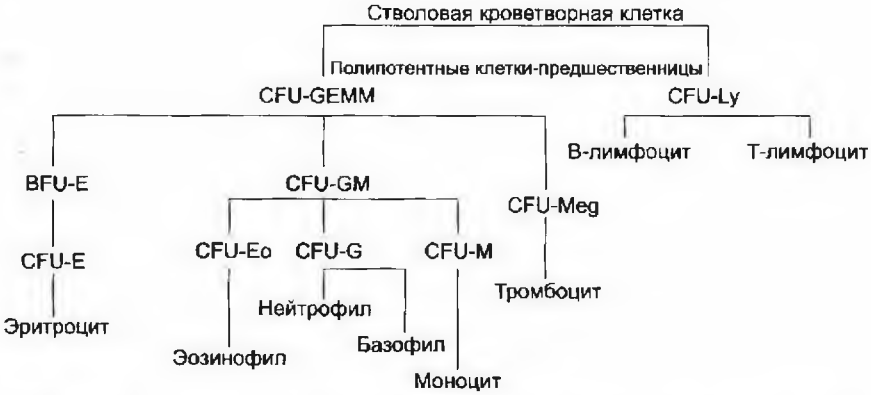


Рис. 24-2. Схема гемопоэза. CFU-GEMM — полипотентная клетка-предшественница миелопоэза; CFU-Ly — полипотентная клетка-предшественница лимфоцитопоэза; CFU-GM — полипотентная клетка-предшественница гранулоцитов и моноцитов; CFU-G — полипотентная клетка-предшественница нейтрофилов и базофилов. BFU-E и CFU-E — унипотентные предшественники эритроцитов; CFU-Eo — эозинофилов; CFU-M — моноцитов; CFU-Meg — мегакариоцитов. CFU (Colony Forming Unit) — колониеобразующая единица (КОЕ), BFU — Burst Forming Unit — взрывообразующая единица.

полипотентными или превращаются в коммитированные (предопределённые судьбой) **унипотентные клетки-предшественницы**, также способные делиться, но дифференцирующиеся (развивающиеся) только в одном направлении. Пролиферацию унипотентных клеток-предшественниц стимулируют **колониестимулирующие факторы** и **интерлейкины** (особенно интерлейкин-3).

- **Эритропоэз**. Начало эритроидного ряда — стволовая клетка эритропоэза, или взрывообразующая единица (BFU-E), из которой формируется унипотентный предшественник эритроцитов (CFU-E). Последний даёт начало проэритробласту. В результате дальнейшей дифференцировки увеличивается содержание Hb и потеря ядра. Из проэритробласта путём пролиферации и дифференцировки последовательно развиваются эритробласты: базофильный → полихроматофильный → оксифильный (нормобласт) и далее неделящиеся формы — ретикулоцит и эритроцит. От BFU-E до нормобласта — 12 клеточных поколений, а от CFU-E до позднего нормобласта — 6 или меньше клеточных делений. Длительность эритропоэза (от его стволовой клетки BFU-E до эритроцита) — 2 нед. Интенсивность эритропоэза контролируется эритропоэтином. Основной стимул для выработки эритропоэтина — уменьшение содержания кислорода в крови (pO_2) — гипоксия (рис. 24-3).
- **Гранулоцитопоэз** (рис. 24-4). Гранулоциты образуются в костном мозге. Нейтрофилы и базофилы происходят из полипотентной клетки-предшественницы нейтрофилов и базофилов (CFU-G), а эозинофилы — из унипотентного предшественника эозинофилов (CFU-Eo). CFU-G и CFU-Eo — потомки полипотентной клетки-предшественницы гранулоцитов и моноцитов (CFU-GM). При развитии гранулоцитов можно выделить такие стадии: миелобласты → промиелоциты → миелоциты → метамиелоциты → палочкоядерные и сегментоядерные гранулоциты. Специфические гранулы появляются на стадии миелоцитов; с этого момента клетки называются в соответствии с типом образующихся из них зрелых гранулоцитов. Клеточное деление прекращается на стадии метамиелоцита. Пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественниц контролируют колониестимулирующие факторы (гранулоцитов и макрофагов — GM-CSF, гранулоцитов — G-CSF), ИЛ-3 и ИЛ-5 (предшественники эозинофилов).

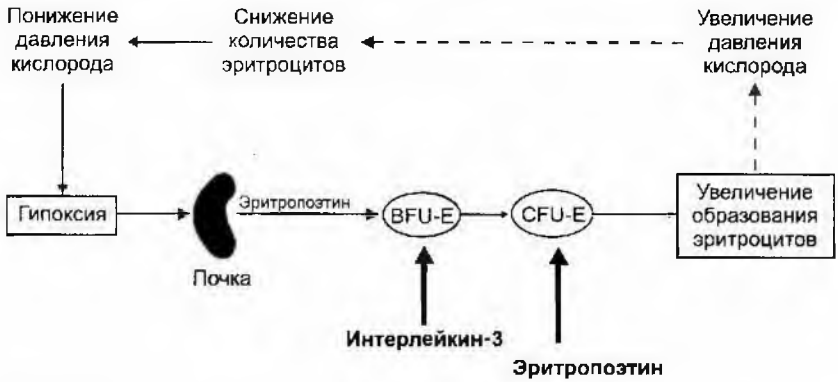


Рис. 24-3. Регуляция эритропоэза [11]. Пролиферацию взрывообразующей единицы эритропоэза (BFU-E) стимулирует интерлейкин-3. Унипотентный предшественник эритроцитов CFU-E чувствителен к эритропоэтину. Важнейший стимул для образования эритроцитов — гипоксия, запускающая синтез эритропоэтина в почке, а у плода — и в печени. Эритропоэтин выходит в кровь и поступает в костный мозг, где он стимулирует размножение и дифференцировку унипотентного предшественника эритроцитов (CFU-E) и дифференцировку последующих клеток эритроидного ряда. В результате количество эритроцитов в крови увеличивается. Соответственно возрастает количество кислорода, поступающего в почку, что тормозит образование эритропоэтина.

- **Моноцитопоэз.** Моноциты и гранулоциты имеют общую клетку-предшественницу — колониеобразующую единицу гранулоцитов и моноцитов (CFU-GM), образующуюся из полипотентной клетки-предшественницы миелопоэза (CFU-GEMM). В развитии моноцитов выделяют две стадии — монобласт и промоноцит.
- **Тромбоцитопоэз.** Из мегакариобластов развиваются самые крупные (30—100 мкм) клетки костного мозга — мегакариоциты. При дифференцировке мегакариоцит увеличивается в размерах, его ядро становится дольчатым. Образуется развитая система демаркационных мембран, по которым происходит отделение («отшнуровка») тромбоцитов (рис. 24-5). Пролиферацию предшественников мегакариоцитов — мегакариобластов — стимулирует синтезируемый в печени тромбопоэтин.
- **Лимфопоэз.** Из стволовой кроветворной клетки (CFU-blast) происходит полипотентная клетка-предшественница лимфо-

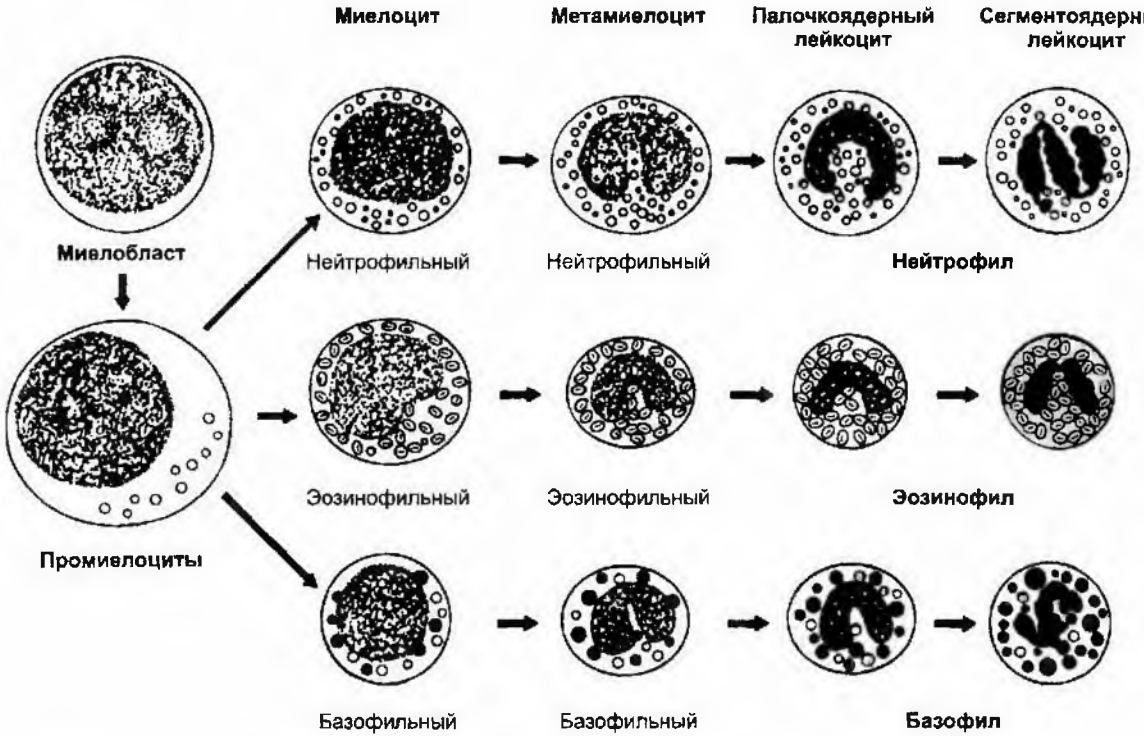


Рис. 24-4. Гранулоцитопоэз [11]. В ходе дифференцировки предшественников гранулоцитов выделяют миелобласт, промиелоцит, миелоцит, метамиелоцит, палочкоядерный и сегментоядерный гранулоциты.

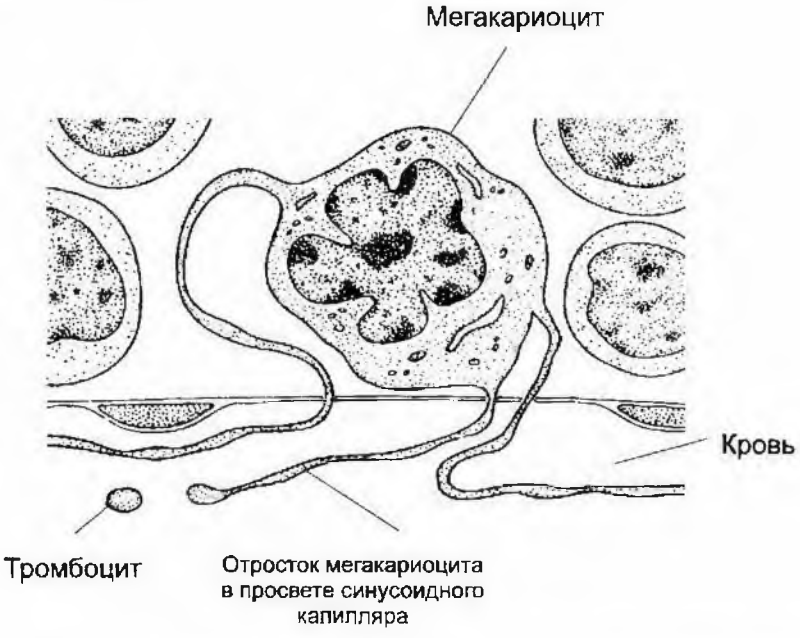


Рис. 24-5. Образование тромбоцитов [11]. Находящийся в костном мозге мегакариоцит образует протромбоцитарную псевдоподию. Последняя проникает сквозь стенку капилляра в его просвет. От псевдоподии отделяются тромбоциты и поступают в кровоток.

поэза (CFU-Ly), которая впоследствии даёт начало клеткам-предшественницам В-лимфопоэза, Т-лимфопоэза и (частично) предшественницам NK-клеток. Ранние предшественники В-лимфоцитов образуются в костном мозге, а Т-лимфоцитов — в тимусе. Дальнейшая дифференцировка включает в себя уровни про-В(Т)-клеток, пре-В(Т)-клеток, незрелых В(Т)-клеток, зрелых («наивных») В(Т)-клеток и (после контакта с Аг) — зрелых В(Т)-клеток окончательных стадий дифференцировки. Продуцируемый клетками стромы костного мозга ИЛ-7 способствует образованию Т- и В-лимфоцитов, воздействуя на их клетки-предшественницы. В отличие от других клеток крови, лимфоциты могут пролиферировать и за пределами костного мозга. Это происходит в тканях иммунной системы в ответ на стимуляцию.

Эритроциты

Из красного костного мозга в кровь поступают преимущественно незрелые эритроциты — **ретикулоциты**. Они (в отличие от зрелых эритроцитов) содержат рибосомы, митохондрии и комплекс Гольджи. Окончательная дифференцировка в эритроциты происходит в течение 24—48 ч после выхода ретикулоцитов в кровоток. Количество поступающих в кровоток ретикулоцитов в норме равно количеству удаляемых эритроцитов. Ретикулоциты составляют около 1% всех циркулирующих красных клеток крови. **Эритроциты** (см. рис. 24-1, А) — безъядерные клетки диаметром 7—8 мкм (нормоциты). Количество эритроцитов у женщин составляет 3,9—4,9×10^{12}/л, у мужчин — 4,0—5,2×10^{12}/л. Более высокое содержание эритроцитов у мужчин обусловлено стимулирующим эритропоэз влиянием андрогенов. *Продолжительность жизни* (время циркуляции в крови) 100—120 дней.

Форма и размеры. Эритроцит в крови имеет форму двояковогнутого диска диаметром 7—8 мкм. Считают, что именно такая конфигурация создаёт наибольшую площадь поверхности по отношению к объёму, что обеспечивает максимальный газообмен между плазмой крови и эритроцитом. При любой другой форме эритроцитов говорят о пойкилоцитозе. Разброс размеров эритроцитов — анизоцитоз, клетки диаметром более 9 мкм — макроциты, менее 6 мкм — микроциты. При ряде заболеваний крови изменяются размеры и форма эритроцитов, а также снижается их осмотическая резистентность, что приводит к разрушению (гемолизу) эритроцитов.

Возрастные изменения эритроцитов. При рождении и в первые часы жизни количество эритроцитов в крови повышено и составляет 6,0—7,0×10^{12}/л. У новорождённых наблюдают анизоцитоз с преобладанием макроцитов, а также повышенное содержание ретикулоцитов. В течение первых суток постнатального периода количество эритроцитов уменьшается, к 10—14-м суткам достигает уровня взрослого и продолжает уменьшаться. Минимальный показатель наблюдается на 3—6-м месяце жизни (физиологическая анемия), когда снижен уровень эритропоэтина. Это связано с уменьшением синтеза эритропоэтина в печени и началом его выработки в почке. На 3—4-м году жизни количество эритроцитов снижено (ниже, чем у взрослого), т.е. в 1 л их содержится менее 4,5×10^{12}.

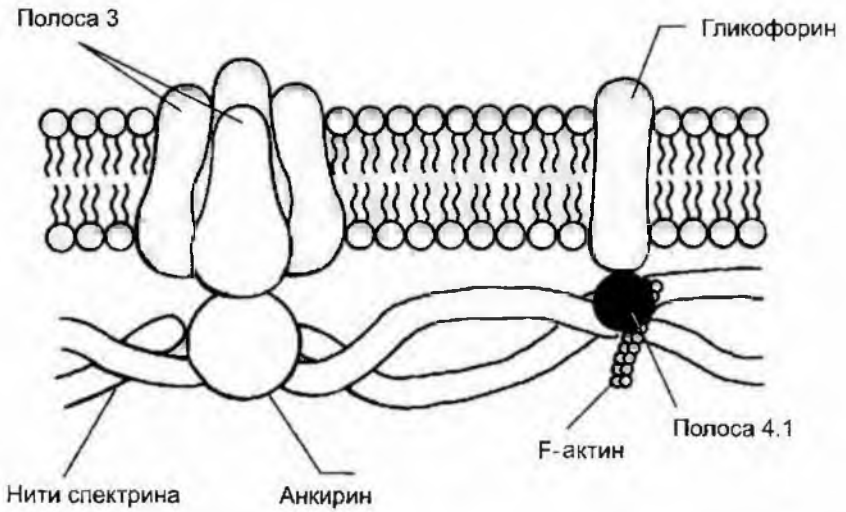


Рис. 24-6. Примембранный цитоскелет эритроцита [11]. Белок полосы 3 — главный трансмембранный белок. Спектрин-актиновый комплекс формирует сетеподобную структуру примембранного цитоскелета. С комплексом спектрин-актин, стабилизируя его, связан белок полосы 4.1. Анкирин через белок полосы 3 соединяет спектрин-актиновый комплекс с клеточной мембраной. Наименования полос белков характеризуют их электрофоретическую подвижность.

Содержание эритроцитов достигает нормы взрослого в период полового созревания.

Плазмолемма и примембранный цитоскелет. Клеточная мембрана эритроцита довольно пластична, что позволяет клетке деформироваться и легко проходить по узким капиллярам (их диаметр 3–4 мкм). Главные трансмембранные белки эритроцита — белок полосы 3 и гликофорины. *Белок полосы 3* (рис. 24-6) вместе с белками примембранного цитоскелета (спектрин, анкирин, фибриллярный актин, белок полосы 4.1) обеспечивает поддержание формы эритроцита в виде двояковогнутого диска. *Гликофорины* — мембранные гликопротеины, их полисахаридные цепи содержат Аг-детерминанты (например, агглютиногены А и В системы групп крови АВ0).

Гемоглобин

Практически весь объём эритроцита заполнен дыхательным белком — **гемоглобином** (Hb). Молекула Hb — тетрамер, состоя-

щий из четырёх субъединиц — полипептидных цепей глобина (две цепи α и две цепи β, γ, δ, ε, θ, ζ в разных комбинациях), каждая из которых ковалентно связана с одной молекулой гема. **Гем** построен из четырёх молекул пиррола, образующих порфириновое кольцо, в центре которого находится атом железа (Fe^{2+}). Основная функция Hb — перенос O_2. Существует несколько типов Hb, образующихся на разных сроках развития организма, различающихся строением глобиновых цепей и сродством к кислороду. *Эмбриональные Hb* (ζ- и ε-цепи) появляются у 19-дневного эмбриона, содержатся в эритроидных клетках в первые 3–6 мес беременности. *Фетальный Hb* (HbF — $\alpha_2\gamma_2$) появляется на 8–36-й неделе беременности и составляет 90–95% всего Hb плода. После рождения его количество постепенно снижается и к 8 мес составляет 1%. *Дефинитивные Hb* — основные Hb эритроцитов взрослого человека (96–98% — HbA (A_1,) — $\alpha_2\beta_2$, 1,5–3% — HbA_2 — $\alpha_2\delta_2$). Известно более 1000 мутаций разных глобинов, значительно изменяющих свойства Hb, в первую очередь способность транспортировать O_2.

Формы гемоглобина. В эритроцитах Hb находится в восстановленной (HbH) и/или окисленной (HbO_2) формах, а также в виде гликозилированного Hb. В ряде случае возможно наличие карбоксигемоглобина и метгемоглобина.

- ✧ **Оксигемоглобин**. В лёгких при повышенном pO_2 Hb связывает (ассоциирует) O_2, образуя оксигемоглобин (HbO_2). В этой форме HbO_2 переносит O_2 от лёгких к тканям, где O_2 легко освобождается (диссоциирует), а HbO_2 становится дезоксигенированным Hb (обозначают как HbH). Для ассоциации и диссоциации O_2 необходимо, чтобы атом железа гема был в восстановленном состоянии (Fe^{2+}). При включении в гем трёхвалентного железа (Fe^{3+}) образуется метгемоглобин — очень плохой переносчик O_2.
- ✧ **Метгемоглобин** (MetHb) — Hb, содержащий Fe гема в трёхвалентной форме (Fe^{3+}), не переносит O_2; прочно связывает O_2, так что диссоциация последнего затруднена. Это приводит к метгемоглобинемии и неизбежным нарушениям газообмена. Образование MetHb может быть наследственным или приобретённым. В последнем случае это результат воздействия на эритроциты сильных окислителей. К ним относят нитраты и неорганические нитриты, сульфаниламиды и местные анестетики (например, лидокаин).

- ✧ **Карбоксигемоглобин** — плохой переносчик кислорода. Hb легче (примерно в 200 раз), чем с O_2, связывается с монооксидом углерода CO (угарный газ), образуя карбоксигемоглобин (O_2 замещён CO).
- ✧ **Гликозилированный Hb** (HbA_{1C}) — HbA (A_1), модифицированный ковалентным присоединением к нему глюкозы (норма HbA_{1C} 5,8–6,2%). К одним из первых признаков сахарного диабета относят увеличение в 2–3 раза количества HbA_{1C}. Этот Hb имеет худшее сродство к кислороду, чем обычный Hb.

Транспорт кислорода. Кровь ежедневно переносит из лёгких в ткани около 600 л O_2. Основной объём O_2 транспортирует HbO_2 (O_2 обратимо ассоциирован с Fe^{2+} гемма; это так называемый химически связанный O_2 — неверный по существу, но, к сожалению, устоявшийся термин). Незначительная часть O_2 растворена в крови (физически растворённый O_2). Содержание O_2 в крови в зависимости от парциального давления O_2 (Po_2) представлено на рис. 24-7.

- **Физически растворённый в крови газ**. Согласно закону Генри, количество растворённого в крови O_2 (любого газа) пропорционально Po_2 (парциальному давлению любого газа) и коэффициенту растворимости конкретного газа. Физическая растворимость O_2 в крови примерно в 20 раз меньше, чем растворимость CO_2, но для обоих газов незначительна. В то же время физически растворённый в крови газ — необходимый этап транспорта любого газа (например, при перемещении O_2 в эритроцит из полости альвеол).
- **Кислородная ёмкость крови** — максимально возможное количество связанного с HbO_2 — теоретически составляет 0,062 ммоль O_2 (1,39 мл O_2) на 1 г Hb (реальное значение несколько меньше — 1,34 мл O_2 на 1 г Hb). Измеренные же значения составляют для мужчин 9,4 ммоль/л (210 мл O_2/л), для женщин 8,7 ммоль/л (195 мл O_2/л).
- **Насыщение** (сатурация, S) **HbO_2** (So_2) зависит от парциального давления кислорода (Po_2) и фактически отражает содержание оксигенированного Hb (HbO_2, см. кривую A на рис. 24-7). So_2 может принимать значения от 0 (HbO_2 нет) до 1 (нет HbH). При половинном насыщении ($S_{0,5}$) Po_2 равно 3,6 кПа (27 мм рт.ст.), при $S_{0,75}$ — 5,4 кПа, при $S_{0,98}$ 13,3 кПа. Другими слова-

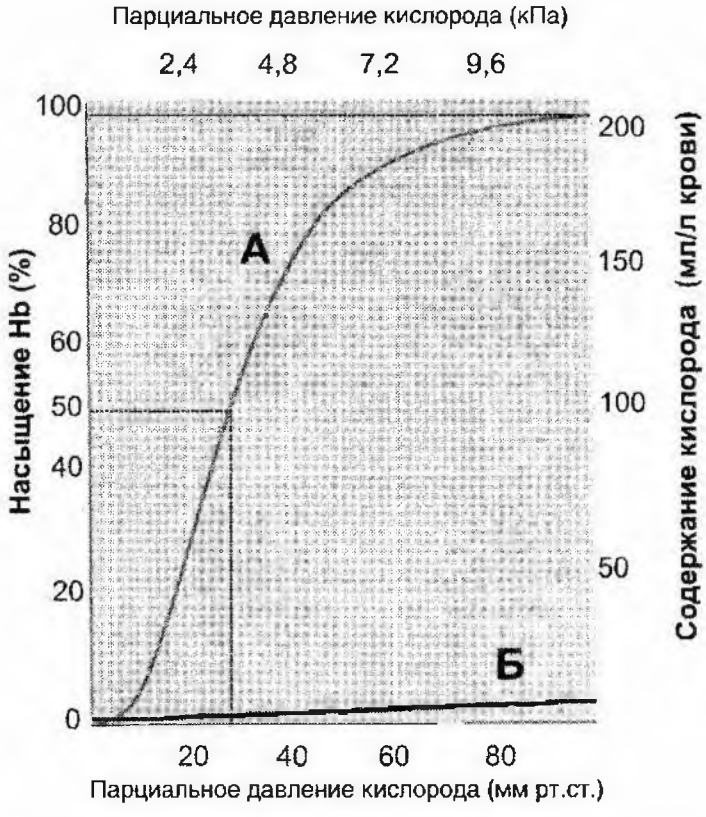


Рис. 24-7. Содержание кислорода в крови [23]. А — ассоциированный с HbO_2. Б — физически растворённый в крови O_2. Обратите внимание, что кривая А (в отличие от кривой Б) не имеет линейного характера, — это так называемая S-образная (сигмовидная) кривая; такая форма кривой отражает то обстоятельство, что четыре субъединицы Hb связываются с O_2 кооперативно. Это обстоятельство имеет важное физиологическое значение: при конкретных и разных (!) значениях Po_2 в артериальной и смешанной (венозной) крови создаются наиболее благоприятные условия для ассоциации Hb и O_2 в капиллярах лёгкого и для диссоциации Hb и O_2 в тканевых капиллярах. В то же время в плазме крови физически растворена только небольшая часть O_2 (максимально 6%); физическую растворимость O_2 описывает закон Генри: с увеличением Po_2 содержание O_2 линейно возрастает.

ми (см. кривую А на рис. 24-7), зависимость между So_2 и Po_2 не является линейной (характерная S-образная кривая), что благоприятствует не только связыванию O_2 в лёгких (артериальная кровь) и транспорту O_2, но и освобождению O_2 в кровеносных капиллярах органов и тканей, так как насыщение артериальной крови кислородом (S_Ao_2) составляет примерно 97,5%, а насыщение венозной крови (S_Vo_2) — 75%.

Аффинитет Hb к O_2, т.е. насыщение HbO_2 при конкретном Po_2 изменяет ряд факторов (температура, pH и Pco_2, 2,3-бифосфоглицерат; рис. 24-8).

- **pH, Pco_2 и эффект Бора**. Особенно существенно влияние pH: *уменьшение* водородного показателя (сдвиг в кислую сторо-

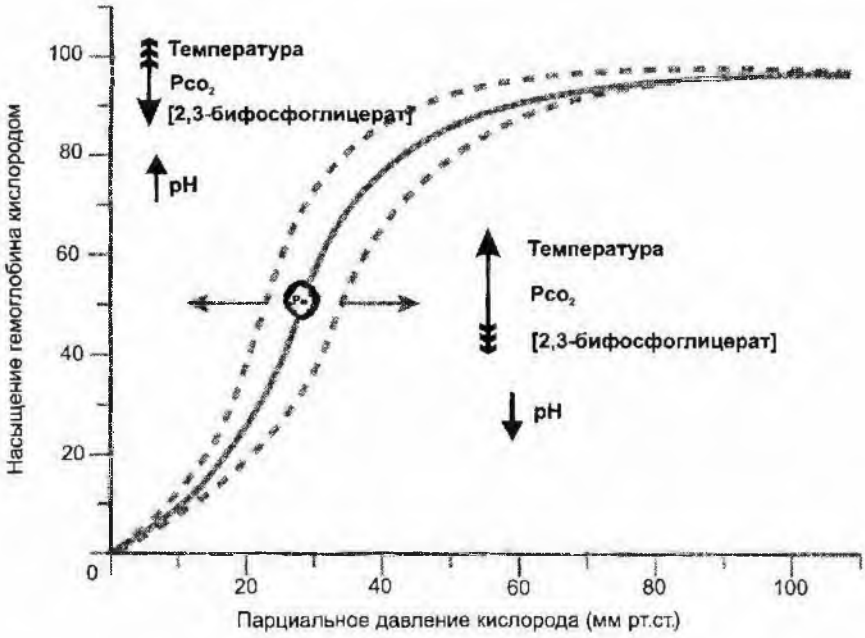


Рис. 24-8. Диссоциация оксигемоглобина в крови в зависимости от Po_2 [4]. В зависимости от изменений (указаны стрелками) температуры, pH, Pco_2 крови и концентрации 2,3-бифосфоглицерата в эритроцитах кривая насыщения гемоглобина O_2 сдвигается вправо (что означает меньшее насыщение кислородом) или влево (что означает большее насыщение кислородом). На кривой кружочком отмечена позиция, соответствующая половинному насыщению ($S_{0,5}$).

ну — в зону ацидоза) сдвигает кривую диссоциации Hb вправо (что способствует диссоциации O_2), тогда как *увеличение* pH (сдвиг в щелочную сторону — в зону алкалоза) сдвигает кривую диссоциации Hb влево (что увеличивает аффинитет O_2). Воздействие же Pco_2 на кривую диссоциации оксигемоглобина осуществляется преимущественно через изменение значений водородного показателя: при поступлении CO_2 в кровь происходит уменьшение pH, что способствует диссоциации O_2 и его диффузии из крови в ткани. Напротив, в лёгких CO_2 диффундирует из крови в альвеолы, что вызывает увеличение pH, т.е. способствует связыванию O_2 с Hb. Этот влияние CO_2 и H^+ на аффинитет O_2 к Hb известно как **эффект Кристиана Бора** (отец великого физика Нильса Бора). Таким образом, эффект Бора обусловлен преимущественно изменением pH при увеличении содержания CO_2 и лишь частично — связыванием CO_2 с Hb (см. далее). Физиологическое следствие эффекта Бора — облегчение диффузии O_2 из крови в ткани и связывание O_2 артериальной кровью в лёгких.

- **Температура**. Влияние температуры на аффинитет Hb к O_2 у гомойотермных животных теоретически не имеет значения, но может оказаться важным в ряде ситуаций. Так, при интенсивной мышечной нагрузке температура тела повышается, вследствие чего кривая диссоциации сдвигается вправо (возрастает поступление O_2 в ткани). При снижении температуры (особенно пальцев, губ, ушной раковины) кривая диссоциации сдвигается влево, т.е. увеличивается аффинитет O_2; следовательно, поступление O_2 в ткани не увеличивается.
- **2,3-Бифосфоглицерат** (БФГ) — промежуточный продукт гликолиза — содержится в эритроцитах примерно в той же молярной концентрации, что и Hb. БФГ связывается с Hb (в основном за счёт взаимодействия с β-субъединицей, т.е. с дефинитивными Hb, но не с фетальным Hb, в составе которого нет β-субъединицы). Связывание БФГ с Hb сдвигает кривую диссоциации Hb вправо (см. рис. 24-8), что способствует диссоциации O_2 при умеренных значениях Po_2 (например, в тканевых капиллярах), но практически не влияет на кривую диссоциации при высоких значениях Po_2 (в капиллярах лёгкого). Существенно, что при усилении гликолиза (анаэробное окисление) концентрация БФГ в эритроцитах повышается, играя

роль механизма, приспосабливающего организм к гипоксии, которая наблюдается при заболеваниях лёгких, анемиях, подъёме на высоту. Так, в период адаптации к высокогорью (более 4 км над уровнем моря) концентрация БФГ уже через 2 дня возрастает почти в 2 раза (от 4,5 до 7,0 мМ). Понятно, что это снижает сродство Hb к O_2 и увеличивает количество O_2, высвобождаемого из капилляров в ткани.

Транспорт CO_2. Как и O_2, CO_2 транспортируется кровью как в физически растворённом, так и в химически связанном состоянии (в составе бикарбонатов и в соединении с белками, т.е. в форме карбаматов, в том числе в связи с Hb — карбогемоглобин). Во всех трёх состояниях (растворённое, бикарбонат, карбаматы) CO_2 содержится и в эритроцитах (89%), и в плазме крови (11%). При химическом связывании CO_2 образуется значительное количество протонов (H^+).

Примерно $^2/_3$ CO_2 (68%, в том числе 63% в эритроцитах) транспортируется кровью в виде бикарбоната (HCO_3^-). Пятую часть CO_2 (22%, в том числе в виде карбогемоглобина — 21%) переносят карбаматы (CO_2 обратимо присоединён к неионизированным концевым α-аминогруппам белков, образуя группировку R-NH-COO$^-$). 10% CO_2 находится в растворённом состоянии (поровну в плазме и в эритроцитах). Крайне существенно то обстоятельство, что в реакциях химического связывания CO_2 образуются ионы H^+:

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-,$$
$$R\text{-}NH_2 + CO_2 \leftrightarrow R\text{-}NH\text{-}COO^- + H^+.$$

✧ Из обеих равновесных реакций следует, что химическое связывание CO_2 идёт с образованием ионов H^+. Таким образом, для химического связывания CO_2 необходимо нейтрализовать H^+. Эту задачу решает гемоглобиновая буферная система.

Гемоглобиновая буферная система (связывание ионов H^+) важна для транспорта CO_2 кровью.

- **В капиллярах большого круга кровообращения** HbO_2 отдаёт кислород, а в кровь поступает CO_2. В эритроцитах под влиянием карбоангидразы CO_2 взаимодействует с H_2O, образуется угольная кислота (H_2CO_3), диссоциирующая на HCO_3^- и H^+. Ион H^+ связывается с Hb (образуется восстановленный Hb — HHb), а HCO_3^- из эритроцитов выходит в плазму крови; взамен в эритроциты поступает эквивалентное количество

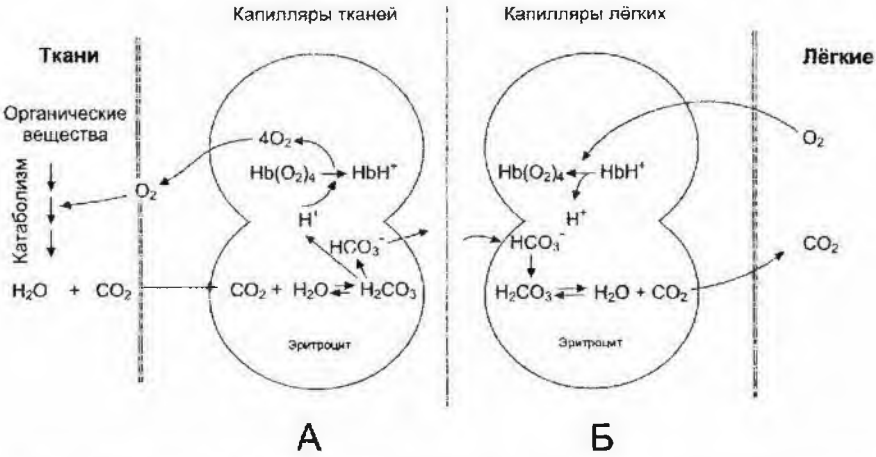


Рис. 24-9. Перенос O_2 и CO_2 с кровью [9]. А — влияние CO_2 и H^+ на высвобождение O_2 из комплекса с гемоглобином в тканях (эффект Бора); Б — оксигенирование дезоксигемоглобина в лёгких, образование и выделение CO_2.

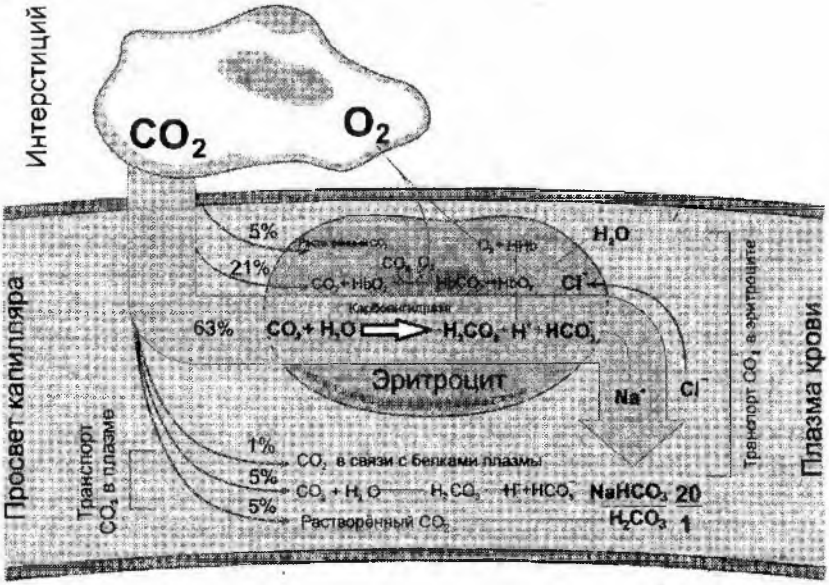


Рис. 24-10. Механизмы транспорта CO_2 с кровью [4].

Cl^-. Одновременно часть CO_2 связывается с Hb (образуется карбогемоглобин).

- **В капиллярах лёгких** (т.е. в условиях низкого pCO_2 и высокого pO_2) Hb присоединяет O_2 и образуется оксигемоглобин (HbO_2). В то же время в результате разрыва карбаминовых связей высвобождается CO_2. При этом HCO_3^- из плазмы крови поступает в эритроциты (в обмен на ионы Cl^-) и взаимодействует с H^+, отщепившимся от Hb в момент его оксигенации. Образующаяся угольная кислота (H_2CO_3) под влиянием карбоангидразы расщепляется на CO_2 и H_2O. CO_2 диффундирует в альвеолы и выводится из организма.

Кривая диссоциации CO_2 показывает связь между содержанием в крови CO_2 и pCO_2. В отличие от кривой диссоциации Hb и O_2 (см. рис. 24-7), кривая диссоциации CO_2 при физиологических значениях pCO_2 (кровь артериальная — 40 мм рт.ст., венозная — 46 мм рт.ст.) имеет линейный характер. Более того, при любом значении pCO_2 содержание CO_2 в крови обратно пропорционально pO_2 (насыщению HbO_2). Эта обратная зависимость между содержанием CO_2 и парциальным давлением кислорода (pO_2) известна как **эффект Холдейна**. Как и эффект Бора, эффект Холдейна имеет важное физиологическое значение. Так, в капиллярах большого круга кровообращения по мере диффузии O_2 из капилляров *возрастает* способность крови поглощать CO_2, в результате CO_2 поступает в кровь. Напротив, в капиллярах лёгкого при оксигенация крови её способность поглощать CO_2 *уменьшается*, в результате CO_2 «сбрасывается» в альвеолы.

МЕТАБОЛИЗМ ГЕМОГЛОБИНА

Удаление эритроцитов из кровотока происходит трояко: 1) путём фагоцитоза, 2) в результате гемолиза и 3) при тромбообразовании.

Распад гемоглобина. При любом варианте разрушения эритроцитов Hb распадается на гем и глобины (рис. 24-11). Глобины, как и другие белки, расщепляются до аминокислот, а при разрушении гема освобождаются ионы железа, оксид углерода (CO) и протопорфирин (вердоглобин, из которого образуется биливердин, восстанавливающийся в билирубин). **Билирубин** в комплексе с альбумином транспортируется в печень, откуда в составе желчи поступает в кишечник, где происходит его превращение в уроби-

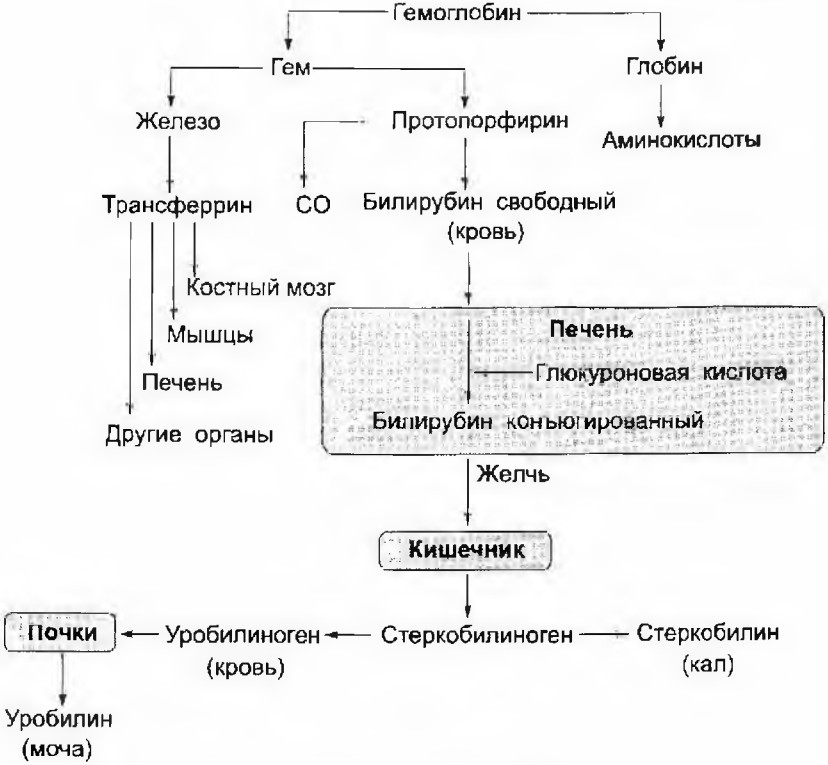


Рис. 24-11. Обмен гемоглобина и билирубина [16].

линогены. Превращение гема в билирубин можно наблюдать в гематоме: обусловленный гемом пурпурный цвет медленно переходит через зелёные цвета вердоглобина в жёлтый цвет билирубина.

Гематины. При некоторых условиях гидролиз Hb обусловливает образование гематинов (гемомеланин, или малярийный пигмент, и солянокислый гематин).

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА

Железо участвует в функционировании всех систем организма. Суточная потребность в железе составляет для мужчин 10 мг, для женщин 18 мг (в период беременности и лактации — 38 и 33 мг соответственно). Общее количество железа (преимущественно в со-



Рис. 24-12. Схема обмена железа (Fe) в организме здорового мужчины с массой тела 70 кг [16].

ставе гема Hb) в организме — около 3,5 г (у женщин — 3 г). Железо абсолютно необходимо для эритропоэза. Различают клеточное, внеклеточное железо и железо запасов (рис. 24-12).

Основная масса железа организма входит в состав гема (Hb, миоглобин, цитохромы). Часть железа запасается в виде ферритина (в гепатоцитах, макрофагах костного мозга и селезёнки) и гемосидерина (в клетках фон Купфера печени и макрофагах костного мозга). Некоторое количество находится в лабильном состоянии в связи с трансферрином. Железо, необходимое для синтеза гема, извлекается преимущественно из разрушенных эритроцитов. **Источники железа** — поступление с пищей и разрушенные эритроциты.

- **Железо, поступающее с пищей**, всасывается в кишечнике в двенадцатиперстной кишке и начальном отделе тощей кишки. Железо всасывается преимущественно в двухвалентной форме (Fe^{2+}). Всасывание Fe^{2+} в ЖКТ ограничено и контролируется его концентрацией в плазме крови (соотношение белков — апоферритина, свободного от железа, и ферритина). Усиливают всасывание аскорбиновая, янтарная, пировиноградная кислота, сорбит, алкоголь; подавляют — оксалаты, препараты кальция и содержащие кальций продукты (например, творог, молоко и т.д.). В среднем в сутки всасывается 10 мг железа. В ЖКТ железо накапливается в эпителиальных клетках слизистой оболочки тонкого кишечника. Отсюда **трансферрин** переносит железо в красный костный мозг (для эритропоэза, это всего 5% всосавшегося Fe^{2+}), в печень, селезёнку, мышцы и другие органы (для запасания).
- **Железо погибших эритроцитов** при помощи трансферрина поступает в эритробласты красного костного мозга (около 90%), часть этого железа (10%) запасается в составе ферритина и гемосидерина.
- **Физиологическая потеря железа** происходит с калом. Незначительная часть железа теряется с потом и клетками эпидермиса. Общая потеря железа — 1 мг/сут. Физиологическими считают также потери железа с менструальной кровью и грудным молоком.
- **Дефицит железа** наступает, когда его потери превышают 2 мг/сут. При дефиците железа развивается самая распространённая анемия — железодефицитная, т.е. анемия вследствие абсолютного снижения ресурсов железа в организме.

Эритроцитарные антигены и группы крови

В составе гликопротеинов и гликолипидов на поверхности эритроцитов существуют сотни антигенных детерминант, или антигенов (Аг), многие из которых определяют групповую принадлежность крови (**группы крови**). Эти Аг потенциально могут взаимодействовать с соответствующими им антителами (АТ), если бы такие АТ содержались в сыворотке крови. Однако такого взаимодействия в крови конкретного человека не происходит, так как иммунная система уже удалила клоны секретирующих эти АТ плазматических клеток (см. подробнее в гл. 29). Однако, если

соответствующие АТ попадают в кровь (например, при переливании чужой крови или её компонентов), развивается реакция взаимодействия между эритроцитарными Аг и сывороточными АТ с зачастую катастрофическими последствиями (**несовместимость по группам крови**). В частности, при этом происходит агглютинация (склеивание) эритроцитов и их последующий гемолиз. Именно по этим причинам столь важно определять групповую принадлежность переливаемой крови (донорская кровь) и крови человека, которому переливают кровь (реципиент), а также неукоснительное выполнение всех правил и процедур при переливании крови или её компонентов (в РФ порядок переливания крови регламентирован приказом МЗ РФ и приложенной к приказу инструкцией по применению компонентов крови).

Из сотен эритроцитарных Аг Международное общество переливания крови (The International Society of Blood Transfusion — ISBT) к системам групп крови по состоянию на 2003 г. отнесло следующую в алфавитном порядке ABO [в англоязычной литературе принято наименование ABO (буква «O»), в русскоязычной — AB0 (цифра «0»)]. В практике переливания крови (гемотрансфузия) и её компонентов обязательная проверка на совместимость по Аг систем AB0 (четыре группы) и Rh (две группы), итого по восьми группам. Остальные системы (они известны как редкие) значительно реже вызывают несовместимость по группам крови, но их тоже следует учитывать, осуществляя гемотрансфузии и определяя вероятность развития гемолитической болезни у новорождённого (см. далее «Rh-система»).

AB0-СИСТЕМА

Эритроцитарные Аг системы AB0: A, B и 0 — относятся к классу гликофоринов. Их полисахаридные цепи содержат Аг-детерминанты — **агглютиногены** A и B. Формирование агглютиногенов A и B происходит под влиянием гликозилтрансфераз, кодируемых аллелями гена *AB0*. Этот ген кодирует три полипептида (A, B, 0), два из них (гликозилтрансферазы A и B) модифицируют полисахаридные цепи гликофоринов, полипептид 0 функционально не активен. В результате поверхность эритроцитов разных лиц может содержать либо агглютиноген A, либо агглютиноген B, либо оба агглютиногена (A и B), либо не содержать ни агглютиногена A, ни агглютиногена B. В соответствии с типом экспрессии на поверхности эритроцитов агглютиногенов A и B

в системе АВ0 выделены четыре группы крови, обозначаемые римскими цифрами I, II, III и IV. Эритроциты группы крови I не содержат ни агглютиногена А, ни агглютиногена В, её сокращённое наименование — 0(I). Эритроциты IV группы крови содержат оба агглютиногена — АВ(IV), группы II — А(II), группы III — В(III). Первые три группы крови обнаружил в 1900 г. Карл Ландштайнер, а четвёртую группу немного позже Декастрелло и Штурли.

Агглютинины. В плазме крови к агглютиногенам А и В могут иметься АТ (соответственно α- и β-агглютинины). Плазма крови группы 0(I) содержит α- и β-агглютинины; группы А(II) — β-агглютинины, В(III) — α-агглютинины, плазма крови группы АВ(IV) агглютининов не содержит.

Таблица 24-1. Содержание в крови разных групп (система АВ0) агглютиногенов (Аг) и агглютининов (АТ)

	Антигены	Антитела
0(I)	Нет	α, β
А(II)	А	β
В(III)	В	α
АВ(IV)	А, В	Нет

Таким образом, в крови конкретного человека АТ к эритроцитарным Аг системы АВ0 одновременно не присутствуют (табл. 24-1), но при переливании крови от донора с одной группой к реципиенту с другой группой может возникнуть ситуация, когда в крови реципиента одновременно будут находиться и Аг, и АТ именно к этому Аг, т.е. возникнет ситуация несовместимости. Кроме того, такая несовместимость может возникнуть и по другим системам групп крови. Именно поэтому стало правилом, что *переливать можно только одногруппную кровь*. Если точнее, то переливают не цельную кровь, а компоненты, так как «показаний к переливанию цельной консервированной донорской крови нет, за исключением случаев острых массивных кровопотерь, когда отсутствуют кровезаменители или свежезамороженная плазма, эритроцитная масса или их взвесь» (из приказа МЗ РФ). И именно поэтому теоретическое представление об «универсальном доноре» с кровью группы 0(I) на практике оставлено.

Rh-СИСТЕМА

Каждый человек может быть Rh-положительным либо Rh-отрицательным, что определяется его генотипом и экспрессируемыми Ar Rh-системы.

- ✧ **Антигены**. Шесть аллелей трёх генов системы Rh кодируют Ar: c, C, d, D, e, E. С учётом крайне редко встречающихся Ar системы Rh возможно 47 фенотипов этой системы.
- ✧ **Антитела** системы Rh относятся к классу IgG (не обнаружены АТ только к Ar d).

Rh-положительные и Rh-отрицательные лица. Если генотип конкретного человека кодирует хотя бы один из Ar C, D и E, такие лица **резус-положительны** (на практике резус-положительными считают лиц, имеющих на поверхности эритроцитов Ar D — сильный иммуноген). Таким образом, АТ образуются не только против «сильного» Ar D, но могут образоваться и против «слабых» Ar c, C, e и E. **Резус-отрицательны** только лица фенотипа cde/cde (rr).

- ✧ **Резус-конфликт** (несовместимость) возникает при переливании Rh-положительной крови донора Rh-отрицательному реципиенту либо у плода при повторной беременности Rh-отрицательной матери Rh-положительным плодом (первая беременность и/или роды Rh-положительным плодом). В этом случае развивается гемолитическая болезнь новорождённого.

Лейкоциты

Лейкоциты — ядерные клетки шаровидной формы (см. рис. 24-1). В цитоплазме лейкоцитов находятся гранулы. В зависимости от типа гранул лейкоциты подразделяют на гранулоциты (зернистые) и агранулоциты (незернистые).

- ✧ **Гранулоциты** (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) содержат специфические (вторичные) и азурофильные (лизосомы) гранулы.
- ✧ **Агранулоциты** (моноциты, лимфоциты) содержат только азурофильные гранулы.
- ✧ **Ядро**. Гранулоциты имеют дольчатое ядро разнообразной формы, отсюда их общее название — *полиморфно-ядерные лейкоциты*. Лимфоциты и моноциты имеют недольчатое ядро, это *мононуклеарные лейкоциты*.

✧ **Подвижность.** Лейкоциты используют кровоток как средство пассивного транспорта. Лейкоциты имеют сократительные белки (актин, миозин) и способны к активному перемещению, что позволяет им выходить из кровеносных сосудов, проникая между эндотелиальными клетками (**диапедез**) и разрушая секретируемыми ими ферментами базальную мембрану эндотелия. Направленную миграцию лейкоцитов (хемокинез, хемотаксис) контролируют различные вещества (в том числе хемоаттрактанты).

✧ **Функции.** Лейкоциты участвуют в защитных реакциях, уничтожая микроорганизмы, захватывая инородные частицы и продукты распада тканей, осуществляя реакции гуморального и клеточного иммунитета.

Число лейкоцитов в крови. В 1 л крови взрослого здорового человека содержится $3{,}8-9{,}8\times10^9$ лейкоцитов. Изменяющаяся потребность в отдельных типах лейкоцитов отражается в увеличении (**лейкоцитоз**) или уменьшении (**лейкопения**) количества лейкоцитов в единице объёма циркулирующей крови. Например, при острых бактериальных инфекциях в крови увеличивается число нейтрофилов (*нейтрофильный лейкоцитоз*). При вирусных и хронических инфекциях происходит увеличение числа лимфоцитов (*лимфоцитоз*), при паразитарных инфекциях наблюдается *эозинофилия*.

- **Физиологический лейкоцитоз** — состояние, характеризующееся увеличением числа лейкоцитов в единице объёма крови выше нормы ($>9\times10^9$/л). Среди физиологических лейкоцитозов выделяют функциональные и защитно-приспособительные.
  ✧ *Функциональный лейкоцитоз* обусловлен тем, что организм выполняет определённые функции (например, лейкоцитоз во время беременности, увеличение числа лейкоцитов в крови после приёма пищи или после длительной физической работы).
  ✧ *Защитно-приспособительный лейкоцитоз* развивается при воспалительных процессах, повреждении клеток и тканей (например, после инфарктов или инсультов, травмы мягких тканей), стресс-реакции.
- **Лейкопения** — состояние, при котором количество лейкоцитов в единице объёма крови уменьшается ниже нормы ($<4\times10^9$/л). Различают первичные (врождённые или наследственные) и

вторичные (приобретённые, вследствие радиационного поражения, отравлений, применений ЛС) лейкопении.

Лейкоцитарная формула — процентное содержание в периферической крови отдельных форм лейкоцитов. Подсчёт лейкоцитарной формулы крайне важен для клинической практики, поскольку именно лейкоциты раньше и быстрее других элементов крови реагируют на внешние и внутренние изменения (в частности, на воспаление).

Относительные и абсолютные изменения в лейкоцитарной формуле. При изменениях *относительного* (процентного) содержания того или иного вида лейкоцитов в лейкоцитарной формуле говорят либо об *относительной* нейтропении, эозинопении, лимфопении, моноцитопении (при уменьшении процентного содержания лейкоцитов соответствующего вида), либо об *относительной* нейтрофилии, эозонофилии, относительном моноцитозе, лимфоцитозе (при увеличении их относительного содержания).

Изменения абсолютного содержания лейкоцитов в единице объёма крови обозначают как *абсолютную* нейтропению, эозинопению, лимфопению, моноцитопению (если уменьшается их абсолютное число в единице объёма крови) или *абсолютную* нейтрофилию, эозинофилию, абсолютный моноцитоз или лимфоцитоз (если количество соответствующих разновидностей лейкоцитов возрастает).

Характеризуя изменения в составе лейкоцитов, необходимо оценивать как относительное, так и абсолютное (обязательно!) их содержание. Это определяется тем, что именно абсолютные величины отражают истинное содержание тех или иных видов лейкоцитов в крови, а относительные характеризуют только соотношение различных клеток между собой в единице объёма крови.

- *Во многих случаях направленность относительных и абсолютных изменений совпадает.* Часто встречается, например, относительная и абсолютная нейтрофилия или нейтропения.
- *Отклонение относительного (процентного) содержания клеток в единице объёма крови не всегда отражает изменение их истинного, абсолютного количества.* Так, относительная нейтрофилия может сочетаться с абсолютной нейтропенией (подобная ситуация возникает, если относительная нейтрофилия наблюдается в условиях значительной лейкопении: например, содержание нейтрофилов равно 80%, а общее число лейкоцитов составляет лишь $1{,}0\times10^9$/л).

- *Чтобы определить абсолютное количество того или иного вида лейкоцитов в крови, необходимо рассчитать эту величину исходя из общего числа лейкоцитов и процентного содержания соответствующих клеток* (в приведённом примере 80% от $1{,}0\times10^9$/л составит $0{,}8\times10^9$/л. Это более чем в два раза меньше $2{,}0\times10^9$/л — нижней границы нормального абсолютного содержания нейтрофилов).

Возрастные изменения клеток крови

- **Эритроциты**. При рождении и в первые часы жизни количество эритроцитов в крови повышено и составляет $6{,}0-7{,}0\times10^{12}$/л. У новорождённых наблюдают анизоцитоз с преобладанием макроцитов, а также повышенное содержание ретикулоцитов. В течение первых суток постнатального периода количество эритроцитов уменьшается, к 10–14-м суткам достигает уровня взрослого и продолжает сокращаться. Минимальный показатель наблюдается на 3–6-м месяце жизни (физиологическая анемия), когда снижен уровень эритропоэтина. Это связано с уменьшением синтеза эритропоэтина в печени и началом его выработки в почке. На 3–4-м году жизни количество эритроцитов уменьшено (ниже, чем у взрослого), т.е. в 1 л их содержится менее $4{,}5\times10^{12}$. Содержание эритроцитов достигает нормы взрослого в период полового созревания.
- **Лейкоциты**. Количество лейкоцитов у новорождённых повышено и равно $10-30\times10^9$/л. Число нейтрофилов составляет 60,5%, эозинофилов — 2%, базофилов — 0,2%, моноцитов — 1,8%, лимфоцитов — 24%. В течение первых 2 нед количество лейкоцитов сокращается до $9-15\times10^9$/л, к 4 годам уменьшается до $7-13\times10^9$/л, а к 14 годам достигает уровня, характерного для взрослого. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов меняется, что обусловливает возникновение так называемых физиологических перекрёстов.
  - ✧ **Первый перекрёст**. У новорождённого соотношение содержания этих клеток такое же, как у взрослого. В последующем содержание нейтрофилов падает, а лимфоцитов возрастает, так что на 3–4-е сутки их количество уравнивается. В дальнейшем количество нейтрофилов продолжает снижаться и к 1–2 годам достигает 25%. В этом же возрасте количество лимфоцитов составляет 65%.

✧ **Второй перекрёст**. В течение следующих лет число нейтрофилов постепенно повышается, а лимфоцитов — снижается, так что у четырёхлетних детей эти показатели снова уравниваются и составляют по 35% от общего количества лейкоцитов. Количество нейтрофилов продолжает увеличиваться, а количество лимфоцитов — уменьшаться, и к 14 годам эти показатели соответствуют таковым у взрослого.

Продолжительность жизни лейкоцитов

- **Гранулоциты** живут в циркулирующей крови 4–5 ч, а в тканях — 4–5 дней. В случаях серьёзной тканевой инфекции продолжительность жизни гранулоцитов укорачивается до нескольких часов, поскольку они очень быстро поступают в очаг инфекции, выполняют свои функции и разрушаются.
- **Моноциты** через 10–12 ч пребывания в кровотоке поступают в ткани. Попав в ткани, они увеличиваются в размерах и становятся *тканевыми макрофагами*. В этом виде они могут жить месяцами, до тех пор, пока не разрушатся, выполняя функцию фагоцитоза.
- **Лимфоциты** поступают в систему кровообращения постоянно в процессе дренирования лимфы из лимфатических узлов. Несколько часов спустя они поступают обратно в ткани посредством диапедеза и затем снова и снова возвращаются с лимфой в кровь. Таким образом осуществляется постоянная циркуляция лимфоцитов через ткань. Продолжительность жизни лимфоцитов составляет месяцы и даже годы в зависимости от потребностей организма в этих клетках.

Микрофаги и макрофаги. Основная функция нейтрофилов и моноцитов заключается в фагоцитозе и последующем внутриклеточном разрушении бактерий, вирусов, повреждённых и закончивших жизненный цикл клеток, чужеродных агентов. Нейтрофилы (и в некоторой степени эозинофилы) — зрелые клетки, фагоцитирующие различный материал (другое название фагоцитирующих нейтрофилов — *микрофаги*). Моноциты крови — незрелые клетки. Только после попадания в ткани моноциты созревают в тканевые *макрофаги* и приобретают способность бороться с болезнетворными агентами. Нейтрофилы и макрофаги перемещаются в тканях посредством амёбоидных движений, стимулируемых веществами, которые образуются в воспалённой области. Это притяжение нейтрофилов и макрофагов к области воспаления называется хемотаксисом.

Нейтрофилы

Нейтрофилы — наиболее многочисленный тип лейкоцитов. Они составляют 40–75% общего количества лейкоцитов. Размеры нейтрофила в мазке крови — 12 мкм; диаметр нейтрофила, мигрирующего в тканях, увеличивается почти до 20 мкм. Нейтрофилы образуются в костном мозге в течение 7 сут, через 4 сут выходят в кровоток и находятся в нём 8–12 ч. Продолжительность жизни — около 8 сут. Старые клетки фагоцитируются макрофагами.

- **Пулы нейтрофилов**. Выделяют три пула нейтрофилов: циркулирующий, пограничный и резервный.
  - ✧ *Циркулирующий* — пассивно переносимые кровью клетки. При бактериальном инфицировании организма их количество возрастает в течение 24–48 ч в несколько (до 10) раз за счёт пограничного пула, а также за счёт ускоренного выхода резервных клеток из костного мозга.
  - ✧ *Пограничный* пул состоит из нейтрофилов, связанных с эндотелиальными клетками мелких сосудов многих органов, особенно лёгких и селезёнки. Циркулирующий и пограничный пулы находятся в динамическом равновесии.
  - ✧ *Резервный* пул — зрелые нейтрофилы костного мозга.
- **Ядро**. В зависимости от степени дифференцировки различают **палочкоядерные и сегментоядерные** (см. рис. 24-1, Б) нейтрофилы. В нейтрофилах у женщин один из сегментов ядра содержит вырост в форме барабанной палочки — **тельце Барра**, или половой хроматин (эта инактивированная Х-хромосома заметна у 3% нейтрофилов в мазке крови женщин).
  - ✦ *Палочкоядерные нейтрофилы* — незрелые формы клеток с подковообразным ядром. В норме их количество составляет 3–6% общего количества лейкоцитов.
  - ✦ *Сегментоядерные нейтрофилы* — зрелые клетки с ядром, которое состоит из 3–5 сегментов, соединённых тонкими перемычками.
  - ✧ **Ядерные сдвиги лейкоцитарной формулы**. Поскольку при микроскопии мазка крови основным критерием, позволяющим идентифицировать разные формы зрелости зернистых лейкоцитов, является характер ядра (форма, размер, интенсивность окраски), сдвиги лейкоцитарной формулы обозначаются как «ядерные».

- ✧ **Сдвиг влево** характеризуется тем, что увеличивается количество молодых и незрелых форм нейтрофилов (см. рис. 24-4). При острых гнойно-воспалительных заболеваниях, помимо лейкоцитоза, возрастает содержание молодых форм нейтрофилов, обычно палочкоядерных, реже — юных нейтрофилов (метамиелоцитов и миелоцитов), что указывает на серьёзный воспалительный процесс.
- ✧ **Сдвиг вправо** проявляется повышенным числом сегментированных ядерных форм нейтрофилов.
- ✧ **Индекс ядерного сдвига** отражает отношение процентного содержания суммы всех молодых форм нейтрофилов (палочкоядерных, метамиелоцитов, миелоцитов, промиелоцитов, см. рис. 24-4) к их зрелым формам. У здоровых взрослых людей индекс ядерного сдвига колеблется в диапазоне от 0,05 до 0,10. Увеличение его свидетельствует о ядерном сдвиге нейтрофилов влево, уменьшение — о сдвиге вправо.

• **Гранулы нейтрофилов**

- ✧ **Азурофильные гранулы** нейтрофилов содержат различные белки, разрушающие компоненты внеклеточного матрикса и обладающие антибактериальной активностью. В гранулах содержатся катепсины, эластаза, протеиназа-3 (миелобластин), азуроцидин, дефензины, катионные белки, лизоцим, арилсульфатаза. Главный фермент азурофильных гранул — миелопероксидаза. Этот белок составляет 2–4% массы нейтрофила, катализирует образование хлорноватистой кислоты и других токсичных агентов, значительно усиливающих бактерицидную активность нейтрофила.
- ✧ **Специфические гранулы** значительно мельче, но вдвое многочисленнее азурофильных. Гранулы содержат белки, обладающие бактериостатическими свойствами: лактоферрин, витамин B_{12}-связывающие белки. Кроме того, в гранулах содержатся лизоцим, коллагеназа, щелочная фосфатаза, катионные белки.

• **Рецепторы**. В плазмолемму нейтрофилов встроены рецепторы молекул адгезии, цитокинов, колониестимулирующих факторов, опсонинов, хемоаттрактантов, медиаторов воспаления. Связывание с этими рецепторами их лигандов приводит к активации нейтрофилов (выход из сосудистого русла, миграция

в очаг воспаления, дегрануляция нейтрофилов, образование супероксидов).

- **Функция нейтрофилов**. В крови нейтрофилы находятся всего несколько часов (транзитом из костного мозга в ткани), а свойственные им функции выполняют за пределами сосудистого русла (выход из сосудистого русла происходит в результате хемотаксиса) и только после активации нейтрофилов. Главная функция — фагоцитоз тканевых обломков и уничтожение опсонизированных микроорганизмов. Фагоцитоз и последующее переваривание материала происходят параллельно с образованием метаболитов арахидоновой кислоты и респираторным взрывом. Фагоцитоз осуществляется в несколько этапов. После предварительного специфического распознавания подлежащего фагоцитозу материала происходит инвагинация мембраны нейтрофила вокруг частицы и образование фагосомы. Далее в результате слияния фагосомы с лизосомами образуется фаголизосома, после чего происходит уничтожение бактерии и разрушение захваченного материала. Для этого в фаголизосому поступают лизоцим, катепсин, эластаза, лактоферрин, дефензины, катионные белки; миелопероксидаза; супероксид O_2^- и гидроксильный радикал OH^-, образующиеся (наряду с H_2O_2) при респираторном взрыве. После единственной вспышки активности нейтрофил погибает. Такие нейтрофилы составляют основной компонент гноя («гнойные» клетки).
  - ✧ **Активация**. Биологически активные соединения различного происхождения: например, содержимое гранул тромбоцитов, метаболиты арахидоновой кислоты (липидные медиаторы), — воздействуя на нейтрофилы, стимулируют их активность (многие из этих веществ в то же время — хемоаттрактанты, по градиенту концентрации которых происходит миграция нейтрофилов).
  - ✧ **Липидные медиаторы** продуцируют активированные нейтрофилы, а также базофилы и тучные клетки, эозинофилы, моноциты и макрофаги, тромбоциты. В активированной клетке из мембранных фосфолипидов освобождается арахидоновая кислота, из которой образуются простагландины, тромбоксаны, лейкотриены и ряд других биологически активных веществ.

- ✧ **Респираторный взрыв**. Нейтрофилы в течение первых секунд после стимуляции резко увеличивают поглощение кислорода и быстро расходуют значительное его количество. Это явление известно как *респираторный* (*кислородный*) *взрыв*. При этом образуются токсичные для микроорганизмов H_2O_2, супероксид O_2^- и гидроксильный радикал OH^-.
- ✧ **Хемотаксис**. Нейтрофилы мигрируют в очаг инфекции по градиенту концентрации многих химических факторов. Важное значение среди них имеют N-формилметионилпептиды (например, хемоаттрактант f-Met-Leu-Phe), образующиеся при расщеплении бактериальных белков или белков митохондрий при повреждении клеток.
- ✧ **Адгезия**. Активированный нейтрофил прикрепляется к эндотелию сосуда. Адгезию к эндотелию стимулируют многие агенты: анафилатоксины, ИЛ-1, тромбин, фактор активации тромбоцитов PAF, лейкотриены LTC_4 и LTB_4, фактор некроза опухоли α и др.
- ✧ **Миграция**. После прикрепления к эндотелию и выхода из сосуда нейтрофилы увеличиваются в размерах, удлиняются и становятся поляризованными, образуя широкий головной конец (ламеллоподия) и суженную заднюю часть. Нейтрофил, продвигая вперёд ламеллоподию, мигрирует к источнику хемоаттрактанта. При этом гранулы перемещаются к головному концу, их мембраны сливаются с плазмолеммой, и происходит выброс содержимого гранул (в том числе протеаз) из клетки — **дегрануляция**.

Эозинофилы

Эозинофил — зернистый лейкоцит, участвующий в аллергических, воспалительных и антипаразитарных реакциях. Эозинофилы составляют 1–5% лейкоцитов, циркулирующих в крови. Их количество изменяется в течение суток и максимально утром. Эозинофилы в течение нескольких дней после образования остаются в костном мозге, затем циркулируют в крови 3–8 ч, большинство из них выходит из кровотока. Эозинофилы мигрируют в ткани, контактирующие с внешней средой (слизистые оболочки дыхательных и мочеполовых путей, кишечника). Размер эозинофила в крови >12 мкм, он увеличивается после выхода в соединительную ткань до 20 мкм. Продолжительность жизни — предположитель-

но 8–14 дней. Эозинофилы на поверхности имеют мембранные рецепторы Fc-фрагментов IgG, IgM и IgE, компонентов комплемента C1s, C3a, C3b, C4 и C5a, хемокина эотаксина, интерлейкинов. Миграцию эозинофилов в тканях стимулируют эотаксин, гистамин, фактор хемотаксиса эозинофилов ECF, интерлейкин-5 и др. После выполнения своих функций (после дегрануляции) или в отсутствие факторов активации (например, ИЛ-5) эозинофилы погибают.

- **Специфические гранулы**. В цитоплазме эозинофила содержатся крупные и мелкие специфические гранулы (красно-оранжевые). *Крупные гранулы* размером 0,5–1,5 мкм имеют овоидную форму и содержат удлинённый кристаллоид. Кристаллоид имеет структуру кубической решётки и состоит в основном из антипаразитарного агента — главного щелочного белка (MBP). В крупных гранулах также имеются нейротоксин (белок X), пероксидаза эозинофила EPO, гистаминаза, фосфолипаза D, гидролитические ферменты, кислая фосфатаза, коллагеназа, цинк, катепсин. *Мелкие гранулы* содержат арилсульфатазу, кислую фосфатазу, пероксидазу, катионный белок эозинофилов ECP. При аллергических и воспалительных реакциях содержимое гранул секретируется (дегрануляция).
- **Метаболическая активность**. Как и нейтрофилы, эозинофилы синтезируют метаболиты арахидоновой кислоты (липидные медиаторы), включая лейкотриен LTC_4 и фактор активации тромбоцитов PAF.
- **Активация**. Эозинофилы активируются множеством факторов из самых различных клеток: интерлейкинами (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-5), колониестимулирующими факторами GM-CSF и G-CSF, фактором активации тромбоцитов PAF, фактором некроза опухолей, интерферонами и факторами их паразитов.
- **Хемотаксис**. Активированные эозинофилы перемещаются по градиенту факторов хемотаксиса — бактериальных продуктов и элементов комплемента. Особенно эффективны в качестве хемоаттрактантов вещества, выделяемые базофилами и тучными клетками, — гистамин и фактор хемотаксиса эозинофилов ECF.
- **Функции**. Уничтожение паразитов, участие в аллергических и воспалительных реакциях. Эозинофилы способны к фагоцитозу, но менее выраженному, чем у нейтрофилов.

- ✧ **Уничтожение паразитов.** Эозинофилия возникает при многих паразитарных болезнях. Эозинофилы особенно активно уничтожают паразитов в местах их внедрения в организм, но менее эффективны в отношении паразитов, достигших области окончательной локализации. После активации АТ и компонентами комплемента эозинофилы выделяют содержимое гранул и липидные медиаторы, что оказывает повреждающее действие на паразитов. Секреция содержимого гранул запускается в течение нескольких минут и может продолжаться несколько часов.
- ✧ **Участие в аллергических реакциях**. Содержимое гранул эозинофилов инактивирует гистамин и лейкотриен LTC_4. Эозинофилы вырабатывают ингибитор, блокирующий дегрануляцию тучных клеток. Медленно реагирующий фактор анафилаксии (SRS-A), выделяемый базофилами и тучными клетками, также ингибируется активированными эозинофилами.
- ✧ **Участие в воспалительных реакциях**. Эозинофилы отвечают хемотаксисом на многие сигналы, исходящие из эндотелия, макрофагов, паразитов и повреждённых тканей.
- ✧ **Побочные эффекты эозинофилов**. Секретируемые эозинофилом вещества могут повреждать нормальные ткани. Так, при постоянном высоком содержании эозинофилов в крови хроническая секреция содержимого гранул эозинофилов вызывает тромбоэмболические повреждения, некроз тканей (особенно эндокарда) и образование фиброзной ткани. IgE-стимуляция эозинофилов может вызывать обратимые изменения проницаемости сосудов. Продукты секреции эозинофилов повреждают бронхиальный эпителий, активируют комплемент и систему свёртывания крови.

Базофилы

Базофилы составляют 0–1% общего числа лейкоцитов циркулирующей крови. В крови базофилы диаметром 10–12 мкм находятся 1–2 сут. Как и другие зернистые лейкоциты, при стимуляции могут покидать кровоток, но их способность к амёбоидному движению ограничена. Продолжительность жизни и судьба в тканях не известны.

- **Специфические гранулы** довольно крупные (0,5–1,2 мкм), окрашиваются метахроматически (в иной цвет, чем краситель, от

красновато-фиолетового до интенсивно-фиолетового). В гранулах содержатся различные ферменты и медиаторы. К наиболее значимым из них можно отнести гепаринсульфат (гепарин), гистамин, медиаторы воспаления (например, медленно реагирующий фактор анафилаксии SRS-A, фактор хемотаксиса эозинофилов ECF).

- **Метаболическая активность**. При активации базофилы вырабатывают медиаторы липидной природы. В отличие от тучных клеток, не обладают активностью PGD_2-синтетазы и окисляют арахидоновую кислоту преимущественно до лейкотриена LTC_4.
- **Функция**. Активированные базофилы покидают кровоток и в тканях участвуют в аллергических реакциях. Базофилы имеют высокоаффинные поверхностные рецепторы к Fc-фрагментам IgE, а IgE синтезируют плазматические клетки при попадании в организм Аг (аллергена). Дегрануляция базофилов опосредована молекулами IgE. При этом происходит перекрёстное связывание двух и более молекул IgE. Выделение гистамина и других вазоактивных факторов при дегрануляции и окисление арахидоновой кислоты вызывают развитие аллергической реакции немедленного типа (такие реакции характерны для аллергического ринита, некоторых форм бронхиальной астмы, анафилактического шока).

Моноциты

Моноциты (см. рис. 24-1, Е) — самые крупные лейкоциты (диаметр в мазке крови около 15 мкм), их количество составляет 2–9% от всех лейкоцитов циркулирующей крови. Образуются в костном мозге, выходят в кровоток и циркулируют около 2–4 сут. Моноциты крови — фактически незрелые клетки, находящиеся на пути из костного мозга в ткани. В тканях моноциты дифференцируются в макрофаги; совокупность моноцитов и макрофагов — **система мононуклеарных фагоцитов**.

- **Активация моноцитов**. Различные вещества, образующиеся в очагах воспаления и разрушения ткани, — агенты хемотаксиса и активации моноцитов. В результате активации увеличивается размер клетки, усиливается обмен веществ, моноциты выделяют биологически активные вещества (ИЛ-1, колониестимулирующие факторы M-CSF и GM-CSF, Пг, интерфероны, факторы хемотаксиса нейтрофилов и др.).

- **Функция**. Главная функция моноцитов и образующихся из них макрофагов — фагоцитоз. В переваривании фагоцитированного материала участвуют лизосомные ферменты, а также формируемые внутриклеточно H_2O_2, OH^-, O_2^-. Активированные моноциты/макрофаги продуцируют также эндогенные пирогены.
  - ✧ **Пирогены**. Моноциты/макрофаги продуцируют **эндогенные пирогены** (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли TNF-α, α-интерферон) — полипептиды, запускающие метаболические изменения в центре терморегуляции (гипоталамус), что приводит к повышению температуры тела. Критическую роль играет образование простагландина PGE_2. Образование эндогенных пирогенов моноцитами/макрофагами (а также рядом других клеток) вызывают **экзогенные пирогены** — белки микроорганизмов, бактериальные токсины. Наиболее распространённые экзогенные пирогены — эндотоксины (липополисахариды грамотрицательных бактерий).

Макрофаг — дифференцированная форма моноцитов — крупная (около 20 мкм), подвижная клетка системы мононуклеарных фагоцитов. *Макрофаги — профессиональные фагоциты*, они найдены во всех тканях и органах; это мобильная популяция клеток. Продолжительность жизни макрофагов — месяцы. Макрофаги подразделяются на резидентные и подвижные. Резидентные макрофаги содержатся в тканях в норме в отсутствие воспаления. Среди них различают свободные, имеющие округлую форму, и фиксированные макрофаги — звёздообразной формы клетки, прикрепляющиеся своими отростками к внеклеточному матриксу или к другим клеткам.

- **Свойства макрофага** зависят от их активности и локализации. В лизосомах макрофагов содержатся бактерицидные агенты: миелопероксидаза, лизоцим, протеиназы, кислые гидролазы, катионные белки, лактоферрин, супероксиддисмутаза — фермент, способствующий образованию H_2O_2, OH^-, O_2^-. Под плазмолеммой в большом количестве имеются актиновые микрофиламенты, микротрубочки, промежуточные филаменты, необходимые для миграции и фагоцитоза. Макрофаги мигрируют по градиенту концентрации многих веществ, поступающих из различных источников. Активированные макрофаги

образуют цитоплазматические псевдоподии неправильной формы, участвующие в амебоидном движении и фагоцитозе.

- **Функции**. Макрофаги захватывают из крови денатурированные белки, состарившиеся эритроциты (фиксированные макрофаги печени, селезёнки, костного мозга). Макрофаги фагоцитируют обломки клеток и тканевого матрикса. *Неспецифический фагоцитоз* характерен для альвеолярных макрофагов, захватывающих пылевые частицы различной природы, сажу и т.п. *Специфический фагоцитоз* происходит при взаимодействии макрофагов с опсонизированной бактерией. Активированный макрофаг секретирует более 60 факторов. Макрофаги проявляют антибактериальную активность, выделяя лизоцим, кислые гидролазы, катионные белки, лактоферрин, H_2O_2, OH^-, O_2^-. Противоопухолевая активность заключается в прямом цитотоксическом действии H_2O_2, аргиназы, цитолитической протеиназы, фактора некроза опухоли из макрофагов. Макрофаг — антигенпредставляющая клетка: он процессирует Аг и представляет его лимфоцитам, что приводит к стимуляции лимфоцитов и запуску иммунных реакций (см. подробнее в главе 29). Интерлейкин-1 из макрофагов активирует Т-лимфоциты и в меньшей степени — В-лимфоциты. Макрофаги продуцируют липидные медиаторы: $ПгЕ_2$ и лейкотриены, фактор активации тромбоцитов PAF. Клетка также выделяет α-интерферон, блокирующий репликацию вирусов. Активированный макрофаг секретирует ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс (эластазу, гиалуронидазу, коллагеназу). С другой стороны, факторы роста, синтезируемые макрофагом, эффективно стимулируют пролиферацию эпителиальных клеток (трансформирующий фактор роста TGFα, bFGF), пролиферацию и активацию фибробластов (фактор роста из тромбоцитов PDGF), синтез коллагена фибробластами (трансформирующий фактор роста TGFβ), формирование новых кровеносных сосудов — ангиогенез (фактор роста фибробластов bFGF). Таким образом, основные процессы, лежащие в основе заживления раны (реэпителизация, образование внеклеточного матрикса, восстановление повреждённых сосудов), опосредованы факторами роста, производимыми макрофагами. Вырабатывая ряд колониестимулирующих факторов (макрофагов — M-CSF, гранулоцитов — G-CSF), макрофаги влияют на дифференцировку клеток крови.

Лимфоциты

Лимфоциты (см. рис. 24-1, Д) составляют 20–45% общего числа лейкоцитов крови. Кровь — среда, в которой лимфоциты циркулируют между органами лимфоидной системы и другими тканями. Лимфоциты могут выходить из сосудов в соединительную ткань, а также мигрировать через базальную мембрану и внедряться в эпителий (например, в слизистой оболочке кишечника). Продолжительность жизни лимфоцитов от нескольких месяцев до нескольких лет. Лимфоциты — иммунокомпетентные клетки, имеющие огромное значение для иммунных защитных реакций организма (см. подробнее в гл. 29). С функциональной точки зрения различают В-, Т-лимфоциты и NK-клетки.

- **В-лимфоциты** (произносят как «бэ») образуются в костном мозге и составляют менее 10% лимфоцитов крови. Часть В-лимфоцитов в тканях дифференцируется в клоны плазматических клеток. Каждый клон синтезирует и секретирует АТ только против одного Аг. Другими словами, плазматические клетки и синтезируемые ими АТ обеспечивают гуморальный иммунитет.
- **Т-лимфоциты.** Клетка-предшественница Т-лимфоцитов поступает в тимус из костного мозга. Дифференцировка Т-лимфоцитов происходит в тимусе. Зрелые Т-лимфоциты покидают тимус, их обнаруживают в периферической крови (80% и более всех лимфоцитов) и лимфоидных органах. Т-лимфоциты, как и В-лимфоциты, реагируют (т.е. узнают, размножаются и дифференцируются) на конкретные Аг, но в отличие от В-лимфоцитов участие Т-лимфоцитов в иммунных реакциях сопряжено с необходимостью узнавать в мембране других клеток белки главного комплекса гистосовместимости MHC. Основные функции Т-лимфоцитов — участие в клеточном и гуморальном иммунитете (так, Т-лимфоциты уничтожают аномальные клетки своего организма, участвуют в аллергических реакциях и в отторжении чужеродного трансплантата). Среди Т-лимфоцитов различают $CD4^+$- и $CD8^+$-лимфоциты. $CD4^+$-лимфоциты (Т-хелперы) поддерживают пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов и стимулируют образование цитотоксических Т-лимфоцитов, а также способствуют пролиферации и дифференцировке супрессорных Т-лимфоцитов.

- **NK-клетки** — лимфоциты, лишённые характерных для Т- и В-клеток поверхностно-клеточных детерминант. Эти клетки составляют около 5–10% всех циркулирующих лимфоцитов, содержат цитолитические гранулы с перфорином, уничтожают трансформированные (опухолевые) и инфицированные вирусами, а также чужеродные клетки.

Кровяные пластинки

Тромбоциты, или кровяные пластинки (рис. 24-13), — фрагменты расположенных в красном костном мозге мегакариоцитов. Размеры кровяных пластинок в мазке крови составляют 3–5 мкм. Количество тромбоцитов в циркулирующей крови — $190–405 \times 10^9$/л. Две трети кровяных пластинок находится в крови, остальные депонированы в селезёнке. Продолжительность жизни тромбоцитов — 8 дней. Старые тромбоциты фагоцитируются в селезёнке, печени и костном мозге. Циркулирующие в крови тромбоциты могут при ряде обстоятельств активироваться, активированные тромбоциты участвуют в свёртывании крови и восстановлении целостности стенки сосуда. Одно из важнейших свойств активированных кровяных пластинок — их способность ко взаимной адгезии и агрегации, а также адгезии к стенке кровеносных сосудов.

- **Гликокаликс.** Выступающие наружу части молекул, составляющих интегральные белки плазматической мембраны, богатые полисахаридными боковыми цепями (гликопротеины), создают внешнее покрытие липидного бислоя — гликокаликс. Здесь же адсорбированы факторы коагуляции и иммуноглобулины. На наружных частях гликопротеиновых молекул находятся рецепторные места. После их соединения с агонистами индуцируется сигнал активации, передающийся к внутренним частям периферической зоны тромбоцитов.
- **Плазматическая мембрана** содержит гликопротеины, выполняющие роль рецепторов при адгезии и агрегации тромбоцитов. Так, гликопротеин Ib (GP Ib, Ib-IX) важен для адгезии тромбоцитов, он связывается с фактором фон Виллебранда и подэндотелиальной соединительной тканью. Гликопротеин IV (GP IIIb) — рецептор тромбоспондина. Гликопротеин IIb-IIIa (GP IIb-IIIa) — рецептор фибриногена, фибронектина, тромбоспондина, витронектина, фактора фон Виллебранда; эти факторы способствуют адгезии и агрегации тромбо-

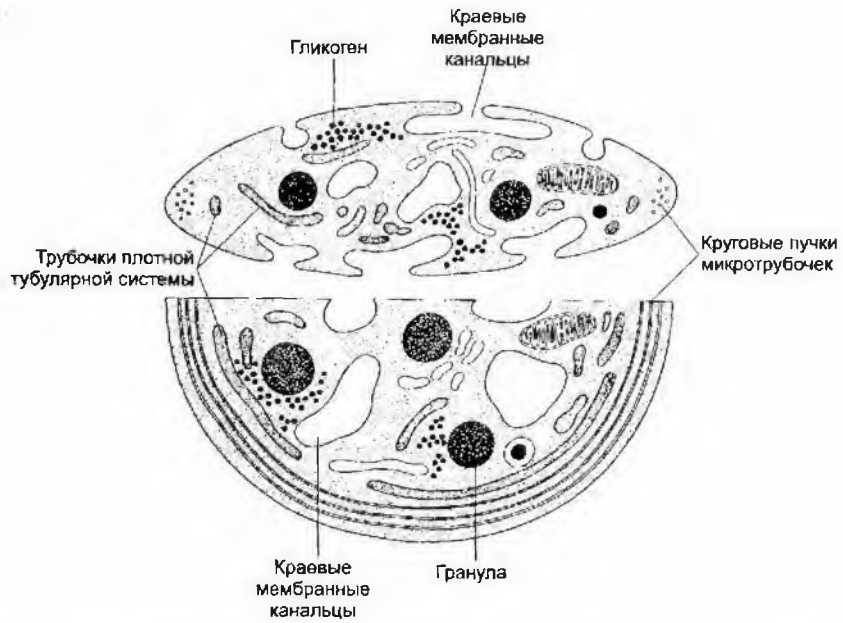


Рис. 24-13. Тромбоцит имеет форму овального или округлого диска. В цитоплазме видны мелкие скопления гликогена и крупные гранулы нескольких типов. Периферическая часть содержит циркулярные пучки микротрубочек (необходимы для сохранения овальной формы тромбоцита), а также актин, миозин, гельзолин и другие сократительные белки, нужные для изменения формы тромбоцитов, их взаимной адгезии и агрегации, а также для ретракции сгустка крови, образовавшегося при агрегации тромбоцитов. По периферии тромбоцита расположены также анастомозирующие мембранные канальцы, открывающиеся во внеклеточную среду и необходимые для секреции содержимого α-гранул. В цитоплазме рассеяны узкие, неправильной формы мембранные трубочки, составляющие плотную тубулярную систему. Трубочки содержат циклооксигеназу (необходима для окисления арахидоновой кислоты и образования тромбоксана $ТХА_2$. Ацетилсалициловая кислота (аспирин) необратимо ацетилирует циклооксигеназу, локализованную в трубочках плотной тубулярной системы, что блокирует образование тромбоксана, необходимого для агрегации тромбоцитов; в результате функция тромбоцитов нарушается и время кровотечения удлиняется) [11].

цитов, опосредуя формирование между ними «мостиков» из фибриногена.

- **Гранулы**. Тромбоциты содержат три типа гранул (α-, δ-, λ-) и микропероксисомы.
  - ✧ α-Гранулы содержат различные гликопротеины (фибронектин, фибриноген, фактор фон Виллебранда), связывающие гепарин белки (например, фактор 4 тромбоцитов), тромбоцитарный фактор роста PDGF и трансформирующий фактор роста β, плазменные факторы свёртывания VIII и V, а также тромбоспондин (способствует адгезии и агрегации тромбоцитов) и рецептор клеточной адгезии GMP-140.
  - ✧ **Другие гранулы**. δ-Гранулы накапливают неорганический фосфат P_i, АДФ, АТФ, Ca^{2+}, серотонин и гистамин (серотонин и гистамин синтезируются не в тромбоцитах, а поступают из плазмы). λ-Гранулы содержат лизосомные ферменты и могут участвовать в растворении тромба. Микропероксисомы обладают пероксидазной активностью.

Функции тромбоцитов. В физиологических условиях тромбоциты находятся в неактивном состоянии, т.е. свободно циркулируют в крови, не адгезируют друг с другом и не прикрепляются к эндотелию сосуда (частично это связано с тем, что эндотелиальные клетки вырабатывают простациклин PGI_2, препятствующий адгезии тромбоцитов к стенке сосуда). Однако при повреждении кровеносного сосуда тромбоциты вместе с плазменными факторами свёртывания крови образуют сгусток крови — тромб, предотвращающий кровотечение.

- **Остановка кровотечения** происходит в три этапа. 1. Сначала происходит сокращение просвета кровеносного сосуда. 2. Далее в повреждённом участке сосуда тромбоциты прикрепляются к стенке сосуда и, наслаиваясь друг на друга, образуют тромбоцитарную гемостатическую пробку (**белый тромб**). Эти процессы (изменение формы кровяных пластинок, их адгезия и агрегация) обратимы, так что слабо агрегированные тромбоциты могут отделяться от гемостатических тромбоцитарных пробок и возвращаться в кровоток. 3. Наконец растворимый фибриноген превращается в нерастворимый фибрин, который формирует прочную трёхмерную сеть, в петлях которой расположены клетки крови, в том числе и эритроциты. Это фибриновый, или **красный, тромб**.

✧ Образованию фибринового тромба предшествует каскад протеолитических реакций, приводящий к активации фермента тромбина, который и превращает фибриноген в фибрин. Таким образом, на одном из этапов тромбообразования происходит свёртывание крови (гемокоагуляция) — часть системы гемостаза, самое непосредственное отношение к которой имеют тромбоциты.

Гемостаз

В прикладном смысле термин «гемостаз» (от гр. *haima* — кровь, *stasis* — остановка) применяют, обозначая собственно процесс остановки кровотечения. Система гемостаза включает факторы и механизмы трёх категорий: свёртывающую, противосвёртывающую и фибринолитическую.

✧ **Свёртывающая система**, а именно плазменные факторы свёртывания (прокоагулянты), формируя сложный гемокоагуляционный каскад, обеспечивает коагуляцию фибриногена и тромбообразование (рис. 24-14). Каскад реакций, приводящий к образованию тромбина, может осуществляться двумя путями — внешним (на рисунке слева и сверху) и внутренним (на рисунке справа и сверху). Для инициации реакций внешнего пути необходимо появление тканевого фактора на внешней поверхности плазматической мембраны тромбоцитов, моноцитов и эндотелия. Внутренний путь начинается с активации фактора XII при его контакте с повреждённой поверхностью эндотелия. Понятие о внутреннем и внешнем путях свёртывания весьма условно, так как каскад реакций свёртывания крови идёт преимущественно внешним путём, а не по двум относительно независимым путям.

✧ **Противосвёртывающая система** физиологических антикоагулянтов обусловливает торможение или блокаду свёртывания крови.

✧ **Фибринолитическая система** осуществляет лизис фибринового тромба.

• **Плазменные факторы свёртывания** — различные компоненты плазмы, осуществляющие образование сгустка крови. Факторы свёртывания обозначают римскими цифрами (к номеру активированной формы фактора добавляют строчную букву «а»).

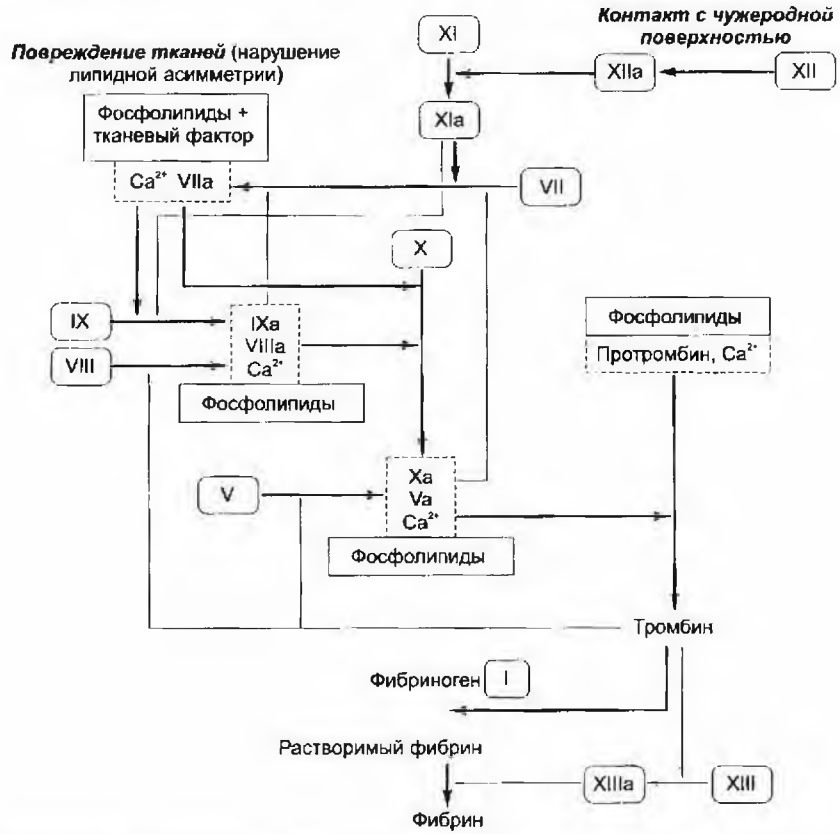


Рис. 24-14. Гемокоагуляционный каскад [8]. Активация фактора XII запускает внутренний (контактный) механизм, высвобождение тканевого фактора, а активация фактора VII — внешний механизм свёртывания. Оба пути приводят к активации фактора X. В прямоугольниках с закруглёнными углами — номера плазменных факторов свёртывания. Ферментные комплексы — рядом расположенные прямоугольники сплошного и прерывистого начертания границ.

- **I** — растворимый фибриноген, превращающийся в нерастворимый фибрин под влиянием тромбина (фактор IIa).
- **II** — протромбин (профермент), превращающийся в протеазу тромбин (фактор IIa) под влиянием комплекса фактора Xa, фосфолипидов мембран тромбоцитов и других клеток, Ca^{2+} и фактора Va.

- **III** — тканевый фактор. Комплекс тканевого фактора, фосфолипидов, фактора VIIa и Ca^{2+} *запускает внешний механизм свёртывания.*
- **IV** — Ca^{2+}.
- **V** — проакцелерин — предшественник акцелерина (Va) — белка-активатора мембранного комплекса Xa–Va–Ca^{2+}.
- **VII** — проконвертин (профермент), VIIa — протеаза, активирующая факторы X и IX.
- **VIII** — неактивный антигемофильный глобулин A — предшественник фактора VIIIa (активного антигемофильного глобулина) — белка-активатора мембранного комплекса IXa–VIIIa–Ca^{2+}. Недостаточность фактора VIII обусловливает развитие классической гемофилии A, наблюдающейся только у мужчин.
- **IX** — неактивный антигемофильный глобулин B (профермент, неактивный фактор Кристмаса) — предшественник активного антигемофильного фактора B (активный фактор Кристмаса) — протеазы, активирующей фактор X. Недостаточность фактора IX приводит к развитию гемофилии B (болезнь Кристмаса).
- **X** — неактивный фактор Стюарта–Прауэр (активная форма — фактор Xa — протеаза, активирующая фактор II), недостаточность фактора Стюарта приводит к дефектам свёртывания.
- **XI** — профермент контактного пути свёртывания крови — неактивный плазменный предшественник тромбопластина (активная форма — фактор XIa — сериновая протеаза, превращающая фактор IX в фактор IXa). Недостаточность фактора XI является причиной кровоточивости.
- **XII** — неактивный фактор Хагемана — профермент контактного пути свёртывания крови, активная форма — фактор XIIa (активный фактор Хагемана) — активирует фактор XI, прекалликреин (профермент контактного пути свёртывания крови), плазминоген.
- **XIII** — фибринстабилизирующий фактор (фактор Лаки–Лорана) — активированный тромбином фактор XIII (фактор XIIIa), образует нерастворимый фибрин, катализируя образование амидных связей между молекулами фибрина-мономера, фибрином и фибронектином.

- **Внешний путь** занимает центральное место в свёртывании крови. Ферментные мембранные комплексы (см. ниже) образуются только при наличии на внешней поверхности плазматической мембраны тромбоцитов, эндотелиальных клеток тканевого фактора и отрицательно заряженных фосфолипидов, т.е. при формировании отрицательно заряженных (тромбогенных) участков и экспозиции апопротеина тканевого фактора. При этом тканевый фактор и поверхность клеточной мембраны становятся доступными для плазменных факторов.
  - ✧ **Активация ферментов**. В циркулирующей крови содержатся проферменты (факторы II, VII, IX, X). Белки-кофакторы (факторы Va, VIIIa, а также тканевый фактор — фактор III) способствуют превращению проферментов в ферменты (сериновые протеазы).
  - ✧ **Ферментные мембранные комплексы**. При включении каскадного механизма активации ферментов последовательно образуются три ферментных комплекса, связанных с фосфолипидами клеточной мембраны. Каждый комплекс состоит из протеолитического фермента, белка-кофактора и ионов Ca^{2} : VIIa—тканевый фактор—фосфолипид—Ca^{2+}, IXa—VIIIa—фосфолипид—Ca^{2+} (теназный комплекс, активатор фактора X); Xa—Va—фосфолипид—Ca^{2+} (протромбиназный комплекс, активатор протромбина). Каскад ферментативных реакций завершается образованием мономеров фибрина и последующим формированием тромба.
  - ✧ **Ионы Ca^{2+}**. Взаимодействие ферментных комплексов с клеточными мембранами происходит с участием ионов Ca^{2+}. Остатки γ-карбоксиглутаминовой кислоты в факторах VIIa, IXa, Xa и протромбине обеспечивают взаимодействие этих факторов посредством Ca^{2+} с отрицательно заряженными фосфолипидами клеточных мембран. Без ионов Ca^{2+} кровь не свёртывается. Именно поэтому, чтобы предотвратить свёртывание крови, снижают концентрацию Ca^{2+} деионизацией кальция цитратом (цитратная кровь) либо осаждением кальция в виде оксалатов (оксалатная кровь).
  - ✧ **Витамин К**. Карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты в проферментах прокоагулянтного пути катализирует карбоксилаза, коферментом которой является восстановленная форма витамина К (нафтохинон). Поэтому

недостаточность витамина К тормозит свёртывание крови и сопровождается кровоточивостью, подкожными и внутренними кровоизлияниями, а структурные аналоги витамина К (например, варфарин) применяются в клинической практике для предупреждения тромбозов.

- **Контактный путь** свёртывания крови начинается со взаимодействия профермента (фактор XII) с повреждённой эндотелиальной поверхностью сосудистой стенки. Такое взаимодействие приводит к активации фактора XII и инициирует образование мембранных ферментных комплексов контактной фазы свёртывания. Эти комплексы содержат ферменты калликреин, факторы XIa (плазменный предшественник тромбопластина) и XIIa (фактор Хагемана), а также белок-кофактор — высокомолекулярный кининоген.
- **Противосвёртывающая система крови**. Физиологические ингибиторы играют важную роль в поддержании крови в жидком состоянии и препятствуют распространению тромба за пределы повреждённого участка сосуда. Тромбин, образующийся в результате реакций свёртывания крови и обеспечивающий формирование тромба, вымывается током крови из тромба; в дальнейшем тромбин инактивируется при взаимодействии с ингибиторами ферментов свёртывания крови и в то же время активирует антикоагулянтную фазу, тормозящую образование тромба.
  - ✧ **Антикоагулянтная фаза**. Эту фазу запускает тромбин (фактор II), вызывая образование ферментных комплексов антикоагулянтной фазы на неповреждённом эндотелии сосудов. В реакциях антикоагулянтной фазы, помимо тромбина, участвуют тромбомодулин эндотелиальных клеток, витамин К-зависимая сериновая протеаза — протеин С, активирующий протеин S и плазменные факторы свёртывания Va и VIIIa.
  - ✧ **Физиологические ингибиторы** ферментов свёртывания крови (антитромбин III, гепарин, α_2-макроглобулин, антиконвертин, α_1-антитрипсин) ограничивают распространение тромба местом повреждения сосуда.
- **Фибринолитическая система**. Тромб может раствориться в течение нескольких дней после образования. При фибринолизе — ферментативном расщеплении волокон фибрина — об-

разуются растворимые пептиды. Фибринолиз происходит под действием сериновой протеазы плазмина, точнее — при взаимодействии фибрина, плазминогена и тканевого активатора плазминогена.

- **Лабораторные показатели системы гемостаза**. Кровь здорового человека *in vitro* свёртывается за 5–10 мин. При этом образование протромбиназного комплекса занимает 5–8 мин, активация протромбина — 2–5 с и превращение фибриногена в фибрин — 2–5 с. В клинической практике для оценки гемостаза оценивают содержание разных компонентов системы свёртывания, антикоагулянтов и фибринолиза. К простейшим лабораторным методам относят определение времени кровотечения, тромбинового и протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и протромбинового индекса.

Обобщение главы

Кровь — циркулирующая в сосудистой системе жидкая соединительная ткань, обладающая важнейшими функциями: транспортной, иммунной, свёртывания крови и поддержания гомеостаза организма.

В среднем у взрослого человека содержится приблизительно 5 л цельной крови, в которой около 45 % форменных элементов, суспензированных в 55% плазмы и растворов.

Плазма содержит белки (альбумины, глобулины, фибриноген, ферменты, гормоны и др.), липиды (холестерин, триглицериды) и углеводы (глюкоза).

Эритроциты – безъядерные дископодобные клетки, которые доставляют кислород всем клеткам организма за счёт гемоглобина.

Изменения количества эритроцитов, их формы, размеров, цвета и зрелости являются ценным индикатором для диагностики различных заболеваний.

В конце 4-го месяца жизни старые эритроциты поглощаются макрофагами. Их гемоглобин, включая железо, перерабатывается в дигностически важное вещество – билирубин.

Лейкоциты морфологически подразделяются на гранулоциты (эозинофилы, базофилы и нейтрофилы) и агранулоциты (моноциты и лимфоциты). Лимфоциты функционально подразделяются на Т- и В-клетки с различными подгруппами.

Лейкоциты защищают организм от инфекции, используя фагоцитоз и различные антимикробные средства, выделяя медиаторы, контролирующие воспаление, и тем самым способствуя излечению.

Гемопоэз представляет собой развитие клеток крови из нейтральных мультипотентных стволовых клеток костного мозга. Незрелые клетки дифференцируются в зрелые клетки под влиянием гемопоэтинов и других цитокинов.

Тромбоциты (кровяные пластинки) — небольшие неправильной формы безъядерные структуры, которые вместе с белками плазмы контролируют свёртывание крови.

При переливании крови донор и реципиент должны избегать агглютинации между ассоциированными с эритроцитами антигенами A, B и Rh и анти-A-, анти-B- и анти-Rh-антителами, находящимися в плазме.

Глава 25

ОРГАНЫ ДЫХАНИЯ

Дыхание — газообмен кислорода и углекислого газа между клетками организма и внешней средой состоит из следующих этапов: *внешнее дыхание* (происходит в органах дыхания), *транспорт газов* во внутренней среде организма (происходит в крови) и *тканевое дыхание*.

- **Внешнее дыхание** — поступление воздуха (вдох) и отведение воздуха (выдох). Воздух внешней среды поступает по дыхательным путям к респираторному отделу лёгких, где осуществляется двусторонняя диффузия газов через аэрогематический барьер (т.е. между полостью альвеол и просветом кровеносных капилляров межальвеолярных перегородок). Функция внешнего дыхания рассматривается в этой главе.
- **Транспорт газов** в крови рассмотрен в главе 24.
- **Тканевое дыхание** — двусторонняя диффузия газов из просвета кровеносных капилляров к митохондриям клеток внутренних органов — рассмотрено в главах 23 и 24. Термин «тканевое дыхание» имеет и более широкое значение — утилизация O_2 в метаболизме клеток, точнее — окислительное фосфорилирование (взрослый человек в состоянии покоя на 1 кг массы в 1 мин потребляет 3,5 мл кислорода).

Внешнее дыхание

Внешнее дыхание — основная функция аппарата дыхания. Помимо функции внешнего дыхания, органы дыхания выполняют множество сопряжённых и дополнительных функций [регуляция КЩР, голосообразование, обоняние (см. гл. 12), кондиционирование воздуха], а также эндокринную, метаболическую и иммунологические функции.

- **Аппарат дыхания** состоит из дыхательных путей, респираторного отдела лёгких, грудной клетки (включая её костно-хрящевой каркас и нервно-мышечную систему), сосудистой системы лёгких, а также первных центров регуляции дыхания.
- **Функция внешнего дыхания** — вентиляция и перфузия ткани лёгких.
  - ✧ **Вентиляция лёгких** (V) — функция воздухоносных путей.
  - ✧ **Перфузия респираторного отдела** Q — важная характеристика функции внешнего дыхания.

Лёгочная вентиляция

Функцию внешнего дыхания осуществляют лёгкие, состоящие из воздухоносных путей и респираторного отдела (респираторная поверхность).

- **Воздухоносные пути** (рис. 25-1, А): здесь происходит активный перенос воздуха путём конвекции (за счёт разности давлений) из атмосферы к респираторной поверхности и в обратном направлении. Начиная от трахеи трубки воздухоносных путей разделяются дихотомически (надвое), образуя последовательно бронхи (и бронхиолы): главные → долевые → сегментарные → дольковые → ацинарные (терминальные) → респираторные. Активный перенос воздуха осуществляется за счёт работы *дыхательных мышц*, обеспечивающих дыхательные движения с частотой (f) от 12 за 1 мин. Другими словами, функция воздухоносных путей — **вентиляция лёгких** (V). Выдох в норме при спокойном дыхании является пассивным.
  - ✧ **Вдох** в покое в среднем продолжается 2 с. При вдохе дыхательные мышцы, увеличивая размеры грудной полости, нагнетают атмосферный воздух в дыхательные пути. Во время этого процесса они производят работу по преодолению сопротивления в дыхательных путях и сопротивления структур грудной клетки. При вдохе *активно увеличивается объём грудной полости и пассивно увеличивается объём лёгких.* Часть энергии сокращения мышц при вдохе накапливается в упругих эластических структурах грудной клетки и лёгких.
  - ✧ **Выдох** в покое в среднем продолжается 3 с. В состоянии покоя выдох осуществляется пассивно (в том числе за счёт растянутых эластических структур). При нагрузках на орга-

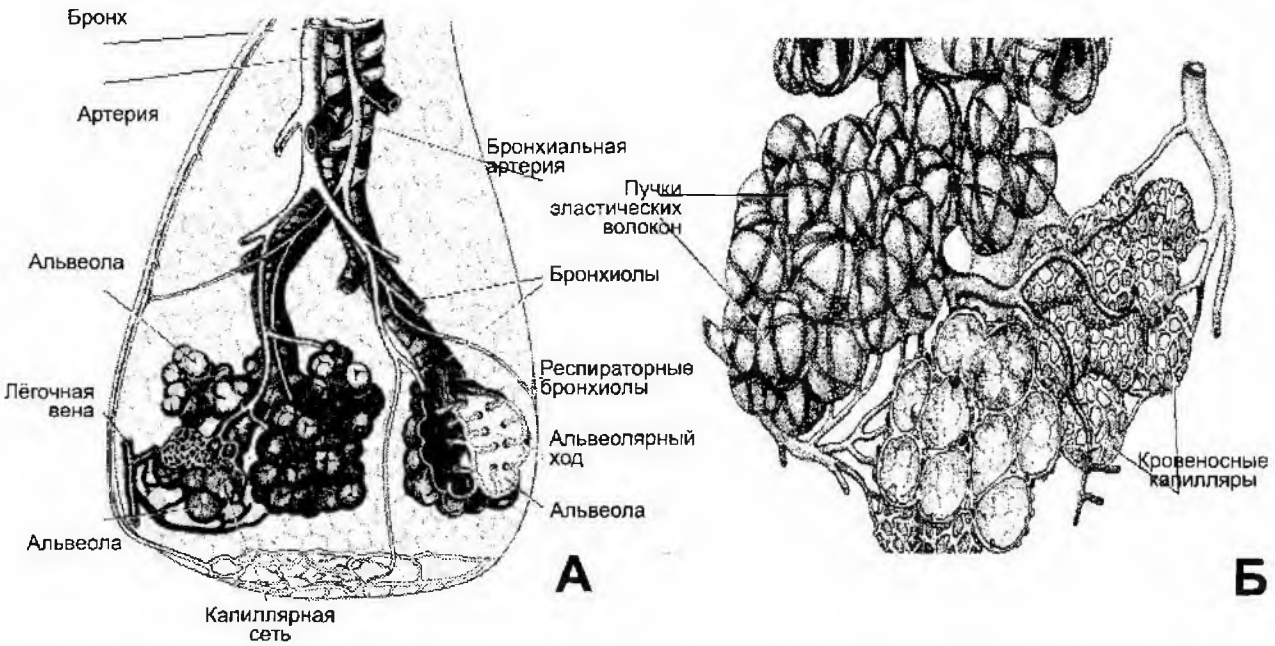


Рис. 25-1. Воздухопроводящий и респираторный отделы лёгкого [11]. А — схема сосудистого и бронхиального дерева дольки лёгкого. В верхней части рисунка — воздухоносные пути, в нижней части — респираторный отдел в виде двух ацинусов. Ветвления артерий и вен малого круга кровообращения практически повторяют ход разветвлений воздухоносных путей; Б — группа альвеол в составе ацинуса, окружённая кровеносными капиллярами системы малого круга кровообращения и множеством эластических структур.

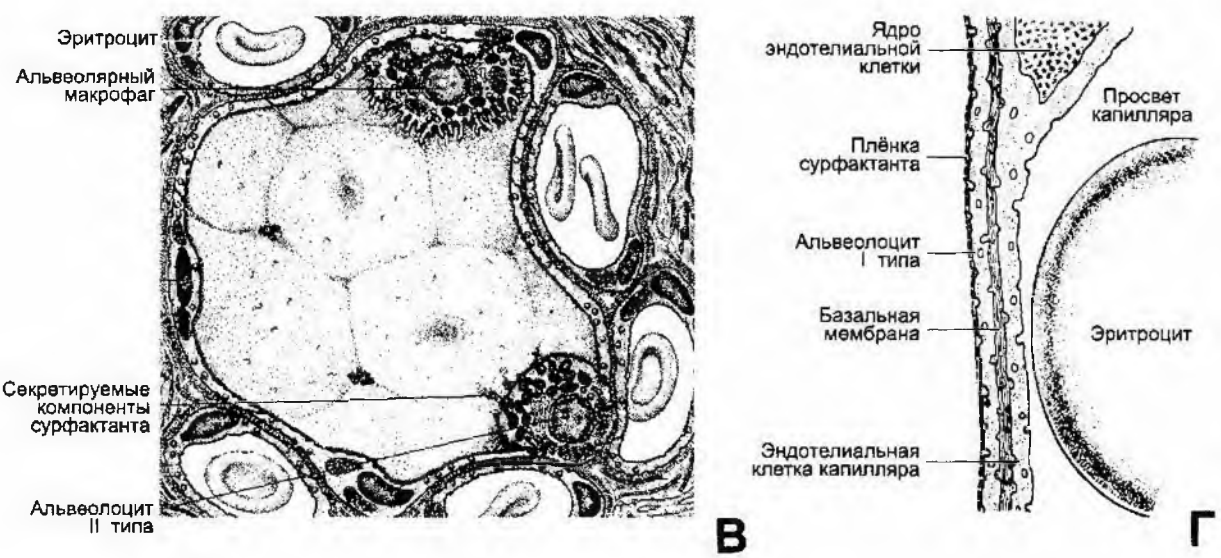


Рис. 25-1. *Окончание.* В — альвеола находится в окружении пяти срезов через кровеносные капилляры, расположенные в межальвеолярных перегородках. Поверхность альвеол образована плоскими клетками (респираторные альвеолоциты), входящими в состав аэрогематического барьера. Помимо множества респираторных альвеолоцитов (альвеолоциты типа I), в стенку альвеолы вмонтированы единичные эпителиальные клетки, синтезирующие компоненты сурфактанта (альвеолоциты типа II), а на поверхности альвеолы находятся альвеолярные макрофаги; Г — аэрогематический барьер образован (слева направо, из полости альвеолы до просвета кровеносного капилляра) плёнкой сурфактанта, респираторным альвеолоцитом, его базальной мембраной, базальной мембраной эндотелиальной клетки и эндотелиальной клеткой. Между базальными мембранами альвеолоцита и эндотелия расположены компоненты межклеточного матрикса (в том числе эластические структуры), но диффузия газов наиболее эффективно происходит именно через аэрогематический барьер, его толщина в минимальном варианте составляет около 0,5 мкм.

низм, когда возрастает потребность в кислороде, необходима дополнительная работа дыхательных мышц. При выдохе *уменьшается объём грудной полости* и *лёгких.*

- ✧ **Дыхательные мышцы** подразделяются на осуществляющие вдох (инспираторные, мышцы вдоха) и выдох (экспираторные, мышцы выдоха), а инспираторные дыхательные мышцы — на основные и вспомогательные.
  - ✦ **Инспираторные мышцы**
    - **Основные** (обеспечивают вдох в состоянии покоя): диафрагма, наружные межрёберные, внутренние межхрящевые. При дыхании в состоянии покоя купол диафрагмы смещается вертикально примерно на 2 см, при форсированном дыхании перемещения купола диафрагмы могут достигать 10 см. Таким образом, движения диафрагмы вниз и вверх увеличивают или уменьшают вертикальные размеры грудной полости, а приподнимание или опускание рёбер соответственно увеличивает или уменьшает диаметр грудной клетки в переднезаднем и боковом направлении.
    - **Вспомогательные** мышцы (лестничные, грудиноключично-сосцевидные, трапециевидные, большие и малые грудные и ряд других) включаются в обеспечение вдоха при значительной потребности организма в кислороде.
  - ✦ **Экспираторные мышцы** — внутренние межрёберные, а также внутренние и наружные косые, прямые и поперечные мышцы живота. При сокращении брюшных мышц возрастает давление в брюшной полости, это приподнимает диафрагму и вызывает уменьшение объёма грудной полости.
  - ✦ **Тип дыхания**. Изменение объёма грудной клетки у мужчин и женщин происходит преимущественно за счёт перемещений диафрагмы (*брюшной*, или *диафрагмальный* тип дыхания). Ранее полагали, что для женщин характерен так называемый *грудной* (*рёберный*) тип дыхания, при котором активное участие в увеличение объёма грудной клетки принимают сокращающиеся наружные межрёберные мышцы.

✧ **Сопротивление** (R). Работа, выполняемая дыхательными мышцами, направлена на преодоление всех видов сопротивления: сопротивление движению воздуха в дыхательных путях (около 80%), на сопротивление тканей, т.е. структур лёгкого и органов грудной и брюшной полости (около 20%), а также сил гравитации. Различают вязкое (неэластичное) и упругое (эластическое) сопротивление. На долю вязкого сопротивления приходится примерно 60%, на долю упругого — около 40% всего сопротивления.

✦ **Вязкое сопротивление** обусловлено аэродинамическим сопротивлением воздухоносных путей (примерно 90% всего вязкого сопротивления) и неэластическими свойствами органов и тканей (около 10%).

■ **Аэродинамическое сопротивление** воздухоносных путей зависит от характера и скорости потока в просвете путей и от суммарной площади поперечного сечения путей.

• **Характер потока** (рис. 25-2) может быть ламинарным, турбулентным или сочетать свойства того и другого (промежуточный тип). Характеристики ламинарного потока описывает закон Пуазейля: поток воздуха, или объём вдоха (дыхательный объём, см. ниже) — V_E прямо пропорционален разности давлений (ΔP) и обратно пропорционален сопротивлению (R). На практике потоки воздуха измеряются (пневмотахометрия, флоуметрия) при помощи пневмотахометра (флоуметр).

– **Суммарная площадь поперечного сечения** воздухоносных путей увеличивается по мере уменьшения калибра трубок. В воздухоносных путях трубки разделяются дихотомически; от трахеи (единственная трубка) до альвеолярных ходов (см. рис. 25-1, А) и альвеол (суммарное количество около 350 млн) начитывают 23 последовательных поколения трубок. Так, на уровне поколения 0 (трахея) суммарная площадь сечения около 2,5 $см^2$, на уровне терминальных бронхиол (поколение 16) — 180 $см^2$, респираторных бронхиол (от 18-го поколения) — около 1000 $см^2$ и далее >10 000 $см^2$. Соответственно резко уменьшается скорость потока. Бронхиолы (трубки без хряща в их стенке) начинаются от 11-го поколения. Начиная с 17-го поколения появляются

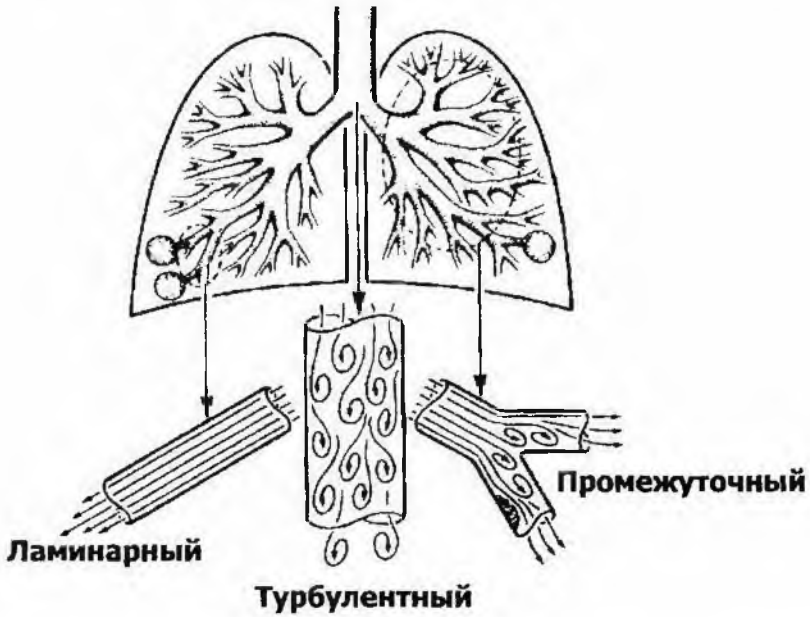


Рис. 25-2. Характер потока в воздухоносных путях. Ламинарный поток перемещается спокойно, скорость движения воздуха небольшая, наблюдается в мелких воздухоносных путях. Турбулентность потока возникает при значительной скорости его перемещения (например, в крупных воздухоносных путях) вследствие трения о стенки трубок, в местах изменения конфигурации трубок (сужения, перегибы, разветвления). Промежуточный тип движения наблюдается в крупных и средних бронхах, особенно в местах их разветвлений и сужений.

альвеолы (респираторный отдел лёгкого). Суммарный объём трубок от трахеи до терминальных бронхиол включительно (т.е. трубок, не принимающих участия в газообмене, проводящие воздухоносные пути) составляет *анатомически мёртвое пространство* (около 150 мл у мужчин, более 125 мл у женщин). Суммарный объём всех трубок вместе с альвеолами составляет величину около 5800 мл (общая ёмкость лёгких).

- **Упругое сопротивление** определяется эластичностью органов и тканей (в первую очередь эластическими структурами в составе лёгкого, вмонтированными практически

во все воздухоносные пути, их особенно много на уровне альвеол) и силами поверхностного натяжения на границе раздела фаз (преимущественно на покрытой сурфактантом поверхности альвеол). На долю эластических структур приходится примерно 40%, на долю поверхностного натяжения около 60% от всего упругого сопротивления.

✧ **Давление в дыхательном аппарате.** При осуществлении дыхательного цикла в альвеолах и во внутриплевральном пространстве лёгких изменяется давление. Наибольшее значение для осуществления вдоха и выдоха, а также для оценки параметров, определяющих функции внешнего дыхания, имеют альвеолярное (P_A), внутриплевральное (P_{PL}) и транспульмональное (P_{TP}) давление (рис. 25-3).

✦ **Альвеолярное давление** (P_A) — давление воздуха внутри лёгочных альвеол. P_A — динамический (изменяющийся) параметр, характеризующий потоки воздуха, зависящий от сопротивления в лёгком и напрямую не контролируемый сознанием.

- **Дыхательная пауза.** В состоянии покоя (вне вдоха и выдоха) давление во всех частях дыхательной системы и во всех альвеолах равно атмосферному (P_B), т.е. P_A составляет 0 см вод.ст.; другими словами, движения воздуха нет.
- **Вдох.** Во время вдоха P_A уменьшается до −1 см вод.ст., и поток воздуха течёт к альвеолам.
- **Выдох.** На выдохе P_A увеличено до +1 см вод.ст., поток воздуха течёт от альвеол во внешнюю среду.

✦ **Внутриплевральное давление** (P_{PL}) — давление жидкости в узком пространстве между висцеральной и париетальной плеврой. Значение P_{PL} контролируется мозгом посредством сокращения дыхательных мышц. P_{PL} имеет два компонента — статический ($-P_{TP}$) и динамический (P_A). P_{PL} создаётся направленной внутрь эластической тягой лёгких и уравновешивающей её эластической тягой грудной клетки, направленной наружу. P_{PL} в покое составляет −4−5 см вод.ст. (0,3−0,5 кПа). Во время вдоха сила тяги грудной клетки наружу увеличивает отрицательное P_{PL}, доводя его до −7,5 см вод.ст.

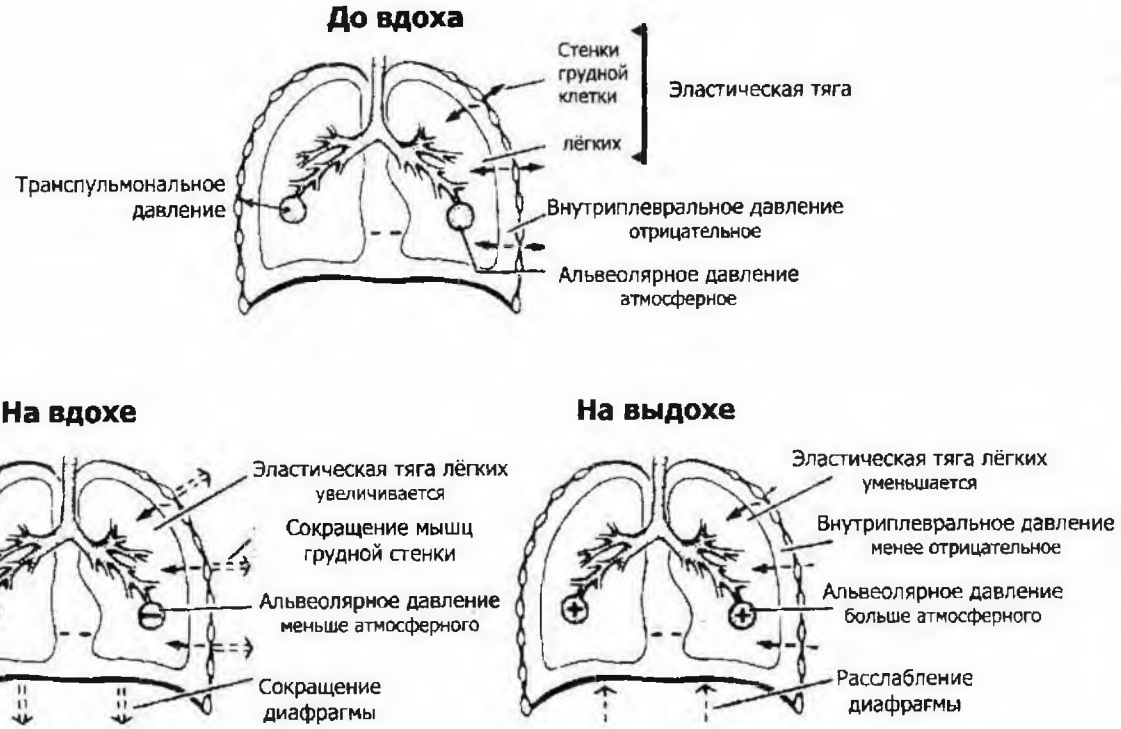


Рис. 25-3. Направления сил в течение дыхательного цикла. Пояснения в тексте.

- ✦ **Транспульмональное давление** (P_{TP}) — разность между альвеолярным и внутриплевральным давлением ($P_A - P_{PL}$). P_{TP} — статический параметр, не влияющий на потоки воздуха и прямо не контролируемый мозгом. Нормально P_{TP} составляет на выдохе −3–4 см вод.ст., на вдохе −9–10 см вод.ст., при глубоком вдохе до −20 см вод.ст.

• **Респираторный отдел** (см. рис. 25-1, Б–Г): здесь путём диффузии осуществляется перенос газов к респираторной поверхности альвеол и газообмен через аэрогематический барьер (т.е. между полостью альвеол и кровью, находящейся в кровеносных капиллярах межальвеолярных перегородок). Газообмен респираторного отдела в существенной степени зависит от параметров кровотока через капилляры межальвеолярных перегородок, т.е. от их перфузии кровью. **Перфузия респираторного отдела** (Q) — важная характеристика функции внешнего дыхания.

- ✧ **Воздухоносные пути респираторного отдела** (респираторные бронхиолы → альвеолярные ходы → преддверие → альвеолярные мешочки → полость альвеол) соответствуют поколениям трубок 17–23 с очень небольшой скоростью потока в них. Другими словами, перемещение газов в них происходит не путём конвекции (как в воздухоносных путях более крупного калибра), а путём диффузии.
- ✧ **Альвеолы** — полусферические структуры диаметром от 70 до 300 мкм. Суммарная площадь всех альвеол (около 300 млн) от 50 до 100 м^2, их максимальный объём 5–6 л, что составляет не менее 97% объёма лёгких.
- ✧ **Аэрогематический барьер**. Между полостью альвеолы и просветом капилляра происходит газообмен. Структуры, образующие минимальной толщины аэрогематический барьер, — альвеолярные клетки I типа (0,2 мкм), общая базальная мембрана (0,1 мкм), уплощённая часть эндотелиальной клетки капилляра (0,2 мкм). В сумме это составляет 0,5 мкм. Реально в состав барьера входят выстилающая альвеолярную поверхность плёнка сурфактанта и межклеточное вещество (интерстиций) между базальными мембранами альвеолоцитов и капилляров, что увеличивает путь газообмена до нескольких микрометров.
- ✧ **Сурфактант** — эмульсия фосфолипидов, белков и углеводов; 80% составляют глицерофосфолипиды, 10% — холе-

стерол и 10% — белки. Общее количество сурфактанта в лёгких крайне невелико. На 1 м^2 альвеолярной поверхности приходится около 50 мм^3 сурфактанта. Толщина его плёнки составляет 3% общей толщины аэрогематического барьера. Эмульсия образует на поверхности альвеол мономолекулярный слой. Главный поверхностно-активный компонент сурфактанта — дипальмитоилфосфатидилхолин — ненасыщенный фосфолипид, составляющий более 50% фосфолипидов сурфактанта. Сурфактант содержит ряд уникальных белков, способствующих адсорбции дипальмитоилфосфатидилхолина на границе двух фаз. Среди белков сурфактанта выделяют SP-A, SP-B, SP-C, SP-D. Белки SP-B, SP-C и глицерофосфолипиды сурфактанта ответственны за уменьшение поверхностного натяжения на границе воздух—жидкость. Белки SP-A и SP-D участвуют в местных иммунных реакциях, опосредуя фагоцитоз. Рецепторы SP-A имеются в альвеолоцитах II типа и в макрофагах.

- Поверхностное натяжение (T) окружённого водой пузырька газа радиусом r стремится уменьшить объём газа в пузырьке и увеличить его давление (P). Состояние равновесия между действующими силами описывается уравнением Лапласа:

$$P = \frac{2T}{r}, \text{ т.е. } T = 0{,}5r \times P.$$

- T альвеол без сурфактанта равно примерно 50 дин/см, T альвеол с нормальным количеством сурфактанта на их поверхности колеблется от 5 до 30 дин/см.
- Сурфактант необходим для начала дыхания при рождении ребёнка. До рождения лёгкие находятся в спавшемся состоянии. Ребёнок после рождения делает несколько сильных дыхательных движений, лёгкие расправляются, а сурфактант удерживает их от спадения (коллапса). Недостаток или дефекты сурфактанта вызывают тяжёлое заболевание (синдром дыхательного дистресса). Поверхностное натяжение в лёгких у таких детей высокое, поэтому многие альвеолы находятся в спавшемся состоянии.

Вдобавок к снижению поверхностного натяжения альвеол и поддержанию альвеолярной устойчивости, сурфактант помогает

предотвратить отёк лёгких. Внутрь направленные сократительные силы, которые стремятся вызвать спадение альвеол, также имеют тенденцию к понижению интерстициального давления, которое «тянет» жидкость из капилляров. Сурфактант противодействует этой тенденции, понижая силы поверхностного натяжения.

Другим механизмом поддержания стабильности альвеол является взаимная поддержка прилежащих альвеол. Например, если группа альвеол стремится к спадению, то окружающие альвеолы развивают значительные тянущие силы.

Функциональная организация лёгочного кровообращения

- **Кровоснабжение лёгких** осуществляется из двух источников — лёгочных артерий лёгочного ствола, начинающегося от правого желудочка (малый круг кровообращения), и бронхиальных артерий (ветви грудной части аорты, большой круг кровообращения).
  - **Лёгочные артерии** содержат дезоксигенированную венозную кровь, их разветвления следуют вместе с разветвлениями воздухоносных путей и распадаются на капилляры межальвеолярных перегородок. После газообмена кровь собирается в бассейн лёгочных вен.
  - **С функциональной точки зрения** лёгочные сосуды классифицируются как *экстраальвеолярные* (лёгочные артерии и вены) и *альвеолярные* (артериолы, капилляры и венулы).
  - **Бронхиальные артерии** содержат оксигенированную кровь, кровоснабжают по преимуществу проводящие воздухоносные пути. Венозная кровь оттекает в бассейн лёгочных вен и в значительно меньшей степени в непарную вену.

Лёгочное кровообращение не является региональным, подобно почечному, печёночному или коронарному, поскольку оно получает полностью весь сердечный выброс. Изменения сопротивления лёгочных сосудов оказывают то же действие в правом желудочке, что и изменения системного сосудистого сопротивления в левом желудочке. Кровь в лёгочных кровеносных сосудах занимает более 40% массы лёгких. Общий объём крови в лёгочной циркуляции (от главной лёгочной артерии к левому предсердию) составляет около 500 мл, или 10% общего объёма циркулирующей крови (5000 мл). Лёгочные вены содержат больше крови (270 мл), чем артерии (150 мл). Объём крови в лёгочных капиллярах приблизительно ра-

вен ударному выбросу правого желудочка (около 80 мл) в большинстве физиологических состояний.

Вторичные функции лёгочного кровообращения, облегчающие обмен газов

В дополнение к обмену газов лёгочное кровообращение имеет три вторичных функции: оно служит фильтром, метаболическим органом и резервуаром крови.

Лёгочные сосуды предохраняют организм от *тромбов* (кровяные сгустки) и *эмболов* (жировые частицы и воздушные пузырьки). Лёгочные артериолы и капилляры улавливают тромбы и эмболы и предотвращают их попадание в жизнеопасные коронарные, мозговые и почечные сосуды. Клетки эндотелия, выстилающие лёгочные сосуды, выделяют фибринолитические вещества, которые способствуют растворению тромбов. Эмболы, особенно воздушные, абсорбируются через лёгочно-капиллярные стенки. Если крупный тромб закрывает большой лёгочный сосуд, возникшие тяжёлые нарушения обмена газов могут вызвать смерть.

В системе лёгочной циркуляции происходит метаболизм вазоактивных гормонов (см. в конце главы).

Лёгкие служат резервуаром крови. Приблизительно 500 мл, или 10% общего объёма циркулирующей крови, содержится в сосудах лёгких. Во время геморрагического шока часть этой крови мобилизуется для поддержания сердечной деятельности.

Гемодинамические особенности лёгочного кровообращения

В сравнении с системным кровообращением лёгочное кровообращение характеризуется *высокой скоростью протока, низким давлением и низким сопротивлением*. Стенки лёгочной артерии намного тоньше аорты, они содержат мало эластина и гладких мышц и более податливы. Лёгочные вены также тонкостенны и высокоподатливы. В отличие от системных капилляров, которые образуют сеть трубчатых сосудов, взаимодействующих между собой, лёгочные капилляры формируют сеть, соединённую со стенкой альвеол, и кровь течёт тонким слоем.

Среднее артериальное лёгочное давление равно 15 мм рт.ст. Давление, продвигающее кровь (10 мм рт.ст.), является разностью между средним давлением в лёгочной артерии (15 мм рт.ст.), и давлением в левом желудочке (5 мм рт.ст.). Весь сердечный выброс (5 л/мин), продвигающийся в большом круге при градиенте давления почти 100 мм рт.ст. прокачивается через малый круг при

градиенте давления в 10 мм рт.ст. Это связано с исключительно низким сопротивлением лёгочных сосудов, составляющим около $^1/_{10}$ системного сосудистого сопротивления. Разница в сопротивлении является следствием того, что огромное количество мелких резистивных сосудов лёгких находится в состоянии расслабления.

Важным свойством лёгочного кровообращения является его способность уменьшать сопротивление при повышении давления в лёгочной артерии, вызванном увеличением сердечного выброса. Аналогичный феномен наблюдается в венозном русле лёгких: повышение лёгочного венозного давления приводит к падению сопротивления. Отвечают за это свойство два локальных механизма. Один связан с раскрытием дополнительных капилляров в верхних отделах лёгких, находящихся частично или полностью в закрытом состоянии из-за низкого перфузионного давления при обычном состоянии организма. Как только кровоток усиливается, под влиянием повышенного давления коллапсированные сосуды раскрываются, снижая общее сопротивление. Другой механизм заключается в растяжении капилляров в силу тонкости и высокой податливости их стенок.

Падение сопротивления лёгочных сосудов в ответ на увеличение сердечного выброса оказывает два полезных действия. Оно препятствует тенденции ускоренного движения крови при одновременном усилении кровотока, поддерживая тем самым адекватное время для обмена газов. Оно также способствует увеличению общей поверхности капилляров, улучшая условия диффузии O_2 и CO_2.

Сопротивление лёгочных сосудов увеличивается при *большом и малом объёме лёгких*. Большой объём легких увеличивает диаметр альвеол, снижает трансмуральное давление в альвеолярных сосудах. Альвеолярные сосуды спадаются, и сопротивление возрастает. При малых объёмах лёгких сопротивление лёгочных сосудов увеличивается вследствие возросшего плеврального давления, компрессирующего экстраальвеолярные сосуды.

Оценка функции внешнего дыхания

Характеризуя функции внешнего дыхания, применяют множество показателей, позволяющих оценивать разные стороны вентиляции лёгких и перфузии респираторного отдела (в том числе при обструктивных и рестриктивных заболеваниях лёгких).

При исследовании функции внешнего дыхания изучают *лёгочные объёмы и ёмкости* (V), *объёмные скорости потока* (V) *и диффузионную ёмкость* (D).

Лёгочные объёмы (V) определяются с помощью спирометра. Ряд параметров спирограммы выражают в относительных величинах (%), диапазоном нормы считают 80–120%. Для оценки лёгочной вентиляции используют значения нижерассмотренных четырёх статичных лёгочных объёмов (см. рис. 25-4); дыхательного объёма, резервного объёма вдоха, резервного объёма выдоха и остаточного объёма лёгкого.

- **Дыхательный объём** (ДО) — объём воздуха, поступающего в лёгкие за один вдох или выходящий из лёгких при последующем выдохе при спокойном дыхании (норма 0,4–0,5 л, у детей — 3–5 мл/кг). Поскольку организм потребляет больше O_2 (~250 мл/мин), чем образует CO_2 (~200 мл/мин), объём воздуха на вдохе примерно на 4% больше объёма воздуха на выдохе. Поэтому для более точных исследований измеряют объём выдоха (ОВ).
  - **Альвеолярный объём** (АО) — часть дыхательного объёма, участвующая в газообмене.
  - **Анатомически мёртвое пространство** — часть пространства дыхательных путей, которая заполнена воздухом, не участвующим в газообмене, — остаток от (ДО — АО) — около 155 мл, примерно 30% дыхательного объёма. Мёртвое пространство не ограничивается только воздухопроводящими путями. Иногда газы в альвеолах не участвуют в газообмене, и эти газы становятся частью неиспользованного воздуха, например, если вдыхаемый воздух распределяется в альвеолах, не имеющих кровотока (*альвеолярное мёртвое пространство*). Сумма двух мёртвых пространств является *физиологическим мёртвым пространством*. У здоровых людей физиологическое мёртвое пространство приблизительно равно анатомическому.
- **Резервный объём вдоха** ($РО_{вд.}$) — дополнительный объём воздуха (1,9–2,5 л), который можно вдохнуть после нормального вдоха.
- **Резервный объём выдоха** ($РО_{выд.}$) — дополнительный объём воздуха (1,1–1,5 л), который можно выдохнуть после окончания нормального выдоха.
- **Остаточный объём лёгкого** (ООЛ) — объём воздуха (1,5–1,9 л), остающийся в лёгких после максимального выдоха.

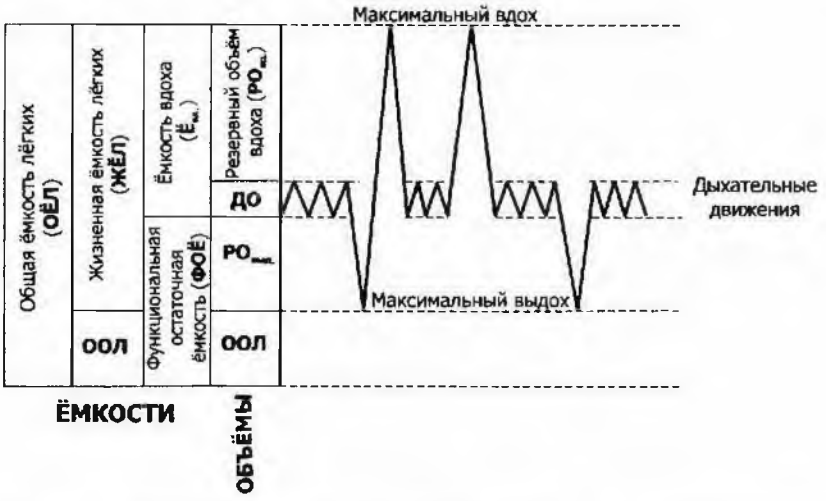


Рис. 25-4. Спирограмма лёгочных объёмов и ёмкостей [21]. *Справа* показана запись нескольких дыхательных движений с различной глубиной вдоха и выдоха, *слева* от записи дыхательных движений (первая колонка) названы разные лёгочные объёмы. ДО — дыхательный объём, $РО_{выд.}$ — резервный объём выдоха, ООЛ — остаточный объём лёгких. Три левые колонки — названия разных ёмкостей.

- **Лёгочные ёмкости** (рис. 25-4) являются суммой двух или более лёгочных объёмов.
  - ✧ **Ёмкость вдоха** $Ё_{вд.}$ = (ДО + $РО_{вд.}$) равна сумме дыхательного объёма (ДО) и резервного объёма вдоха ($РО_{вд.}$) — количества воздуха, которое можно максимально вдохнуть после нормального выдоха. $Ё_{вд.}$ составляет 2,3–3,0 л.
  - ✧ **Функциональная остаточная ёмкость** (ФОЁ) — объём воздуха, остающийся в лёгких в конце нормального выдоха (око- 5 л): ФОЁ = ООЛ + $РО_{выд}$ ФОЁ в норме составляет ,4 л.

    ленная ёмкость лёгких (ЖЁЛ) равна сумме дыхательного ъёма (ДО), резервного объёма вдоха ($РО_{вд.}$), резервного объёма выдоха ($РО_{выд.}$). Это максимальный объём воздуха (3,4–4,5 л), изгоняемый из лёгких вслед за максимальным вдохом: ЖЁЛ = ДО + $РО_{вд.}$ + $РО_{выд.}$.
  - ✧ **Форсированная жизненная ёмкость лёгких** — ФЖЁЛ (4,6 л) аналогична ЖЁЛ при максимально возможном вдохе и вы-

дохе с максимальной силой и скоростью (см. ниже «Динамические лёгочные объёмы и ёмкости»).

✧ **Общая ёмкость лёгких** (ОЁЛ) — максимальный объём воздуха (4,9–6,4 л), находящийся в лёгких после максимального вдоха, — равна сумме жизненной ёмкости лёгких (ЖЁЛ) и остаточного объёма лёгких (ООЛ).

✦ **Отношение остаточного объёма лёгкого к общей ёмкости лёгких** — ООЛ/ОЁЛ в норме меньше 0,25. Увеличение этого показателя вследствие увеличения ООЛ происходит при обструктивных заболеваниях, а вследствие уменьшения ОЁЛ — при рестриктивных заболеваниях.

✧ Вышеперечисленные статические лёгочные объёмы и ёмкости отражают эластические свойства лёгких и грудной клетки.

• **Динамические лёгочные объёмы и ёмкости** отражают проходимость дыхательных путей. Получение некоторых из нижеперечисленных показателей требует применения не только спирометрии, но и других подходов (например, теста с разведением гелия).

✧ **Минутный объём дыхания** (МОД) — количество воздуха, проходящего через воздухоносные пути каждую минуту. МОД равен дыхательному объёму (ДО), умноженному на частоту дыхательных движений в минуту (ЧДД) : МОД = ДО × ЧДД. Так, как ДО в норме составляет примерно 0,5 л, а нормальная ЧДД от 12 до 15 в минуту, то МОД составляет 6–8 л/мин.

✧ **Максимальная вентиляция лёгких** (МВЛ) — максимальное количество воздуха, которое может быть провентилировано через лёгкие за 1 мин, — произведение частоты дыхательных движений (ЧДД) и ёмкости вдоха ($Е_{вд}$: МВЛ = ЧДД × $Е_{вд}$). Средние значения МВЛ у мужчин — 140 л/мин, у женщин — 130 л/мин.

✧ **Объём форсированного выдоха за 1 с** ($ОФВ_1$) — объём воздуха, изгоняемого с максимальным усилием из лёгких в течение первой секунды выдоха после глубокого вдоха, т.е. часть ФЖЁЛ, выдыхаемая за первую секунду. Прежде всего $ОФВ_1$ отражает состояние крупных дыхательных путей и часто выражается в процентах от жизненной ёмкости лёгких (ЖЁЛ). Нормальное значение $ОФВ_1$ = 75% ЖЁЛ.

- ✧ **Пик объёмной скорости выдоха** (мощность выдоха — максимальная объёмная скорость, которую пациент может развить при форсированном выдохе, — показатель проходимости дыхательных путей на уровне трахеи и крупных бронхов. Зависит от мышечного усилия пациента.
- ✧ **Резерв дыхания** (РД) характеризует возможность увеличения лёгочной вентиляции (в норме 85–90%) и рассчитывается по разности максимальной вентиляции лёгких (МВЛ) и минутного объёма дыхания МОД.

• **Другие исследования функции лёгких**

- ✧ **Диффузионная способность** (диффузионная ёмкость, Дс) — показатель, по которому судят, насколько эффективно газ из альвеол переносится в лёгочный капиллярный кровоток, отражает состояние альвеолярно-капиллярной мембраны — аэрогематического барьера.
- ✧ **Кривая податливости** (растяжимости). Эластичность лёгких (способность растянутого материала возвращаться в исходное нерастянутое положение) определяет соотношение изменений лёгочных объёмов (V) и изменения транспульмонального давления ($P_{тр}$).
  - ✦ **Кривая «давление–объём»**. Зависимость транспульмонального давления от объёма частей дыхательной системы отображается в виде кривой растяжимости лёгких (рис. 25-5).
  - ✦ **Податливость, или растяжимость** (С), — количественный показатель, характеризующий упругие свойства лёгких, определяется по наклону кривых «давление–объём» (P–V) над уровнем дыхательного объёма. Общая податливость обоих лёгких (С) у взрослого человека составляет около 200 мл воздуха на 1 см вод.ст. Это означает, что при увеличении транспульмонального давления ($P_{тп}$) на 1 см вод.ст. объём лёгких увеличивается на 200 мл.
  - ✦ Изменения эластической тяги лёгкого имеют обратное влияние на кривую податливости.
- ✧ **Объёмная скорость выдоха** — максимальная скорость прохождения воздушного потока в дыхательных путях во время форсированного (максимального) выдоха.
- ✧ **Коэффициент лёгочной вентиляции** (КЛВ, в норме $^1/_7$) — отношение дыхательного объёма (ДО) к сумме объёмов резервного выдоха ($РО_{выд}$) и остаточного объёма воздуха (ООВ) .

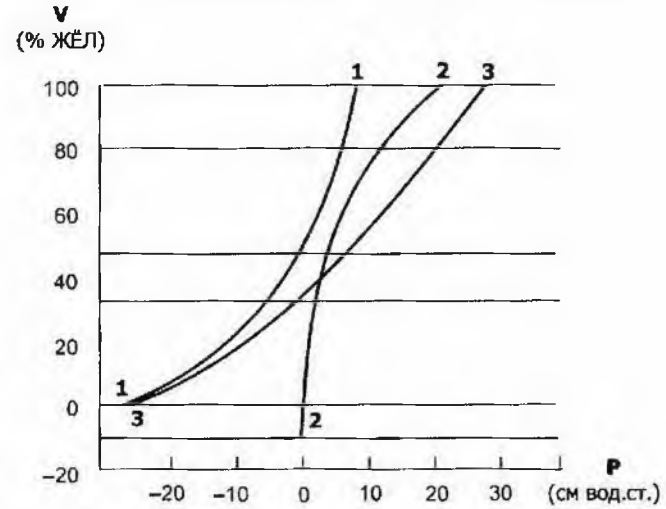


Рис. 25-5. Кривые, изображающие растяжимость частей дыхательной системы [21]. 1 — грудная клетка, 2 — лёгкие, 3 — весь дыхательный аппарат.

Альвеолярная вентиляция

- **Газы в альвеолах.** В воздухоносные пути извне поступает воздух (смесь газов), содержащий в основном азот и кислород и значительно меньше диоксида углерода, аргона и других инертных газов. Поскольку вдыхаемый воздух увлажняется, парциальное (частичное, при условии что доля конкретного газа в смеси газов равна 1) давление кислорода (Po_2) в воздухоносных путях уменьшается (табл. 25-1).

Таблица 25-1. Парциальное давление газов (мм рт.ст.) в воздухоносных путях и крови [4]

	Po_2	Pco_2	P_{H_2O}	P_{N_2}	$P_{суммарное}$
Вдыхаемый воздух (сухой)	159	0	0	601	760
Воздух в бронхах (увлажнённый)	150	0	47	563	760
Воздух в альвеолах*	102	40	47	571	760
Артериальная кровь	90	40	47	571	760
Венозная кровь	40	46	47	571	705**

* При дыхательном коэффициенте (R) 0,8.

** Суммарное давление газов в венозной крови меньше, чем в артериальной, так как Po_2 уменьшено больше, чем увеличено Po_2.

- **Дыхательный коэффициент** (R) — отношение Oco_2 (скорость поступающего в альвеолы из крови, т.е. образующегося при метаболизме, диоксида углерода) к Oo_2 (скорость вдыхаемого кислорода). Значение R зависит от преобладания в пище углеводов (практически углеводное питание) или жиров и варьирует от 0,7 до 1,0 (обычно 0,8).
- **Характеристики альвеолярной вентиляции**
  - ✧ **Альвеолярная и лёгочная вентиляция**. В отличие от лёгочной вентиляции, осуществляемой только при вдохе, альвеолярная вентиляция происходит постоянно.
  - ✧ **P_Aco_2 и альвеолярная вентиляция.** Зависимость между альвеолярной вентиляцией и P_Aco_2 обратная и не зависит от выдыхаемого диоксида углерода.
  - ✧ **Влияние гравитации**. В положении стоя альвеолы в верхушечной части лёгких до начала вдоха расширены больше, чем в нижних долях, так как зависящее от тяжести лёгкого внутриплевральное давление P_{PL} на верхушке лёгкого меньше, чем в его основании [величина внутриплеврального давления (P_{Pl}) через транспульмональное давление (P_{TP}) определяет величину альвеолярного давления (P_A) ($P_{Pl.} = P_A - P_{TP}$)]. Поэтому альвеолярная вентиляция больше в верхушечных частях лёгкого.
  - ✧ **Влияние сопротивления и податливости**. В разных ацинусах (в том числе в зависимости от длины ведущих к ним воздухоносных путей) сопротивление и податливость различны, что также определяет различную величину альвеолярной вентиляции.

Перфузия

Перфузия — процесс, в ходе которого дезоксигенированная кровь лёгочных артерий проходит через лёгкие и оксигенируется. Другими словами, между полостью альвеолы и просветом капилляра межальвеолярных перегородок происходит газообмен путём простой диффузии газов по градиенту их концентрации (в соответствии с законом Фика). В частности, чем меньше структур между полостью альвеолы и просветом капилляра, тем эффективнее диффузия. Диффузионный путь при газообмене оценивают в 0,2–3,0 мкм. Таким образом, для оценки лёгочного газообмена важны характеристики перфузии (Q), альвеолярной вентиляции (V_A),а также вентиляционно-перфузионные отношения (V_A/Q).

- **Лёгочные артерии** (диаметр около 3 см, внутрисосудистое давление от 9 до 24 мм рт.ст.) содержат дезоксигенированную венозную кровь, их разветвления (артерии, диаметр которых меньше 200 мкм, артериолы диаметром 10—200 мкм) следуют вместе с разветвлениями воздухоносных путей и распадаются на капилляры межальвеолярных перегородок. Эти внутрилёгочные капилляры имеют внутренний диаметр около 8 мкм и длину около 10 мкм (эритроцит проходит такой отрезок примерно за 0,75 с, обмениваясь за это время газами примерно с 2—3 альвеолами). После газообмена кровь собирается в бассейн лёгочных вен (вены в отличие от артерий располагаются отдельно от разветвлений воздухоносных путей).
  - ✧ **Общий объём лёгочной циркуляции** около 500 мл (10% всей крови).
  - ✧ **Лёгочное сосудистое сопротивление**. На характеристики лёгочного кровотока влияют гравитация (g), альвеолярное давление (P_A), градиент артериального и венозного кровотока ($P_a - P_v$) и лёгочное сосудистое сопротивление (R_{PV}):

$$\mathbf{R_{PV} = (P_{PA} - P_{LA}) + Q_T,}$$

    где P_{PA} — давление в лёгочной артерии (правом желудочке), P_{LA} — давление в левом желудочке, Q_T — скорость потока (сердечный выброс).
    - ✦ Нормально R_{PV} составляет 1,0 мм рт.ст./л/мин [(14 мм рт.ст. — 8 мм рт.ст.) ÷ 6 л/мин]. Другими словами, сопротивление в малом круге кровообращения примерно на порядок меньше, чем в большом круге кровообращения.
    - ✦ Малая величина R_{PV} позволяет значительно увеличить при необходимости перфузию лёгких (в основном за счёт увеличения внутреннего диаметра сосудов и мобилизации временно выключенных сосудов, но не за счёт увеличения внутриартериального давления).
  - ✧ **Внутрисосудистое давление** (табл. 25-2). Диаметр артерий и артериол малого круга кровообращения больше диаметра сосудов аналогичного калибра в большом круге кровообращения, а стенка лёгочных сосудов значительно тоньше и податливее, поэтому сопротивление току крови невелико. Перепад внутрисосудистого давления между лёгочной артерией и левым желудочком составляет всего 6 мм рт.ст., что облегчает работу правого желудочка по перфузии лёгких.

В то же время это обстоятельство может привести к застою крови в лёгочной циркуляции с нарушениями фильтрации через стенку капилляров и развитием отёка лёгкого (см. рис. 25-6).

Таблица 25-3. Среднее давление в кровеносных сосудах лёгкого у взрослого мужчины в положении лёжа на спине [4]

	мм рт.ст.	см вод.ст.
Лёгочная артерия* (систолическое/диастолическое среднее)	24/9 14	33/11 19
Артериолы	12	16
Капилляры	10,5	14
Венулы	9	12
Левое предсердие*	8	11

*Измеряют при катетеризации.

- ✧ **Капилляры**
  - ✦ **Объём крови** в капиллярах взрослого человека в состоянии покоя составляет около 75 мл (при этом заполнены не все капилляры). При необходимости (например, при физической нагрузке) объём крови, находящейся в лёгочных капиллярах, возрастает до 200 мл (при этом «открываются» дополнительные капилляры).
  - ✦ **Суммарная площадь эндотелия** кровеносных капилляров оценивается в 70 м^2, что примерно совпадает с площадью поверхности альвеол.
  - ✦ **Капилляры и P_A**. Внутриплевральное (P_{Pl}) и интерстициальное давление (см. рис. 25-6) не влияет на капиллярный кровоток. В то же время значения альвеолярного давления (P_A) важны для состояния капиллярного кровотока, вплоть до его прекращения.

- **Лимфоотток**. Из интерстициального пространства межальвеолярных перегородок интерстициальная жидкость, образующая счёт фильтрации из кровеносных капилляров, оттекает не олько по лёгочным венам, но и по лимфатическим сосудам (рис. 25-6). Этот объём лимфооттока в норме составляет примерно 30 мл/ч.

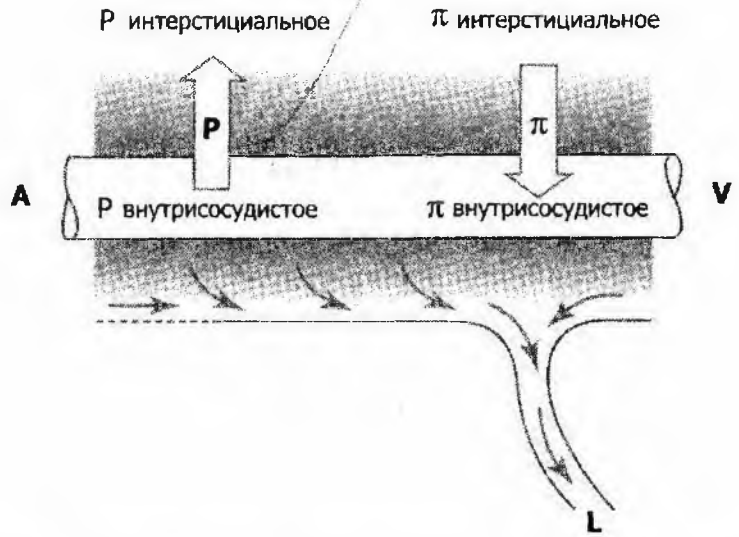


Рис. 25-6. Баланс интерстициальной жидкости межальвеолярных перегородок (иллюстрация к уравнению Старлинга) [4]. Нормально-разные силы, действующие на содержание жидкости в интерстиции, обусловливают фильтрацию жидкости из кровеносных капилляров (A–V). Из интерстиция эта жидкость оттекает по лимфатическим сосудам (L). A — артериальный конец капилляра, V — венозный конец капилляра, P — гидростатическое давление, π — коллоидное осмотическое (онкотическое) давление.

- **Интерстициальная жидкость**. На динамичный объём интерстициальной жидкости в межальвеолярных перегородках влияет ряд факторов, описываемых уравнением Старлинга:

  Поток жидкости (мл/мин) = $\mathbf{K_{fc}[(P_v - P_i] - \delta_d(\pi_v - \pi_i)]}$,

  ✦ где K_{fc} — коэффициент фильтрации из капилляров, P — давление, v — внутрикапиллярный, i — интерстициальный, δ_d — коэффициент проницаемости для макромолекул, π — коллоидное осмотическое (онкотическое) давление.
- **Парциальное давление газов** лёгочного кровотока (см. табл. 25-1), а также pH крови — параметры, важные для оценки функции лёгких. Они указывают на состояние газообмена между лёгкими и кровью.

  ✧ **Po_2** при отсутствии патологии снижается с возрастом вследствие утраты лёгкими эластичности (Po_2 в норме составля-

ет 90 мм рт.ст. в 20 лет и около 70 мм рт.ст. к 70 годам). Уменьшение Po_2 ниже нормы указывает на гипоксемию (пониженное содержание кислорода в крови), но насыщение тканей кислородом существенно не снижается до тех пор, пока Po_2 не упадёт ниже 60 мм рт.ст.

- ✧ **Pco_2** (в норме 35–45 мм рт.ст.) отражает состояние альвеолярной вентиляции; гиперкапния (высокое Pco_2) указывает на гиповентиляцию (пониженная вентиляция лёгких).
- ✧ **pH** (в норме 7,35–7,45). Сопоставление артериального pH с Pco_2 помогает отличить респираторные нарушения от метаболических. Так, если Pco_2 и pH обратно пропорциональны (один показатель снижается при увеличении другого), кислотно-щелочной дисбаланс (см. гл. 27) имеет респираторную природу.

- **Перфузия и гравитация**. Поскольку значения лёгочного сосудистого сопротивления и внутрисосудистого давления в системе лёгочной циркуляции низки, сила гравитации оказывает существенное влияние на параметры перфузии. Независимо от положения стоя или лёжа, каждый ±1 см расстояния по вертикали от положения лёгочного ствола изменяет гидростатическое давление (внутрисосудистое давление) на ±0,74 мм рт.ст. Это обстоятельство справедливо и для лёгочных артерий (P_a), и для лёгочных вен (P_v). На величину лёгочного кровотока существенно влияет также альвеолярное давление (P_A). Говоря иными словами, в разных областях лёгкого параметры перфузии значительно различаются. В связи с этим области лёгкого у стоящего человека подразделены на три зоны в зависимости от соотношения между лёгочным артериальным (P_a), лёгочным венозным (P_v) и альвеолярным давлением (P_A) (рис. 25-7).
  - ✧ **Зона 1** ($P_A > P_a > P_v$) в верхушке лёгкого возникает тогда, когда альвеолярное давление становится больше, чем артериальное. В этом случае лёгочные капилляры коллапсированы, кровоток прекращается. Зона 1 практически у здоровых людей не встречается, поскольку пульсовое артериальное давление поддерживает капилляры частично в открытом состоянии в верхушке лёгких. Зона 1 может возникать в тех случаях, когда повышается альвеолярное давление или уменьшается лёгочное артериальное давление.

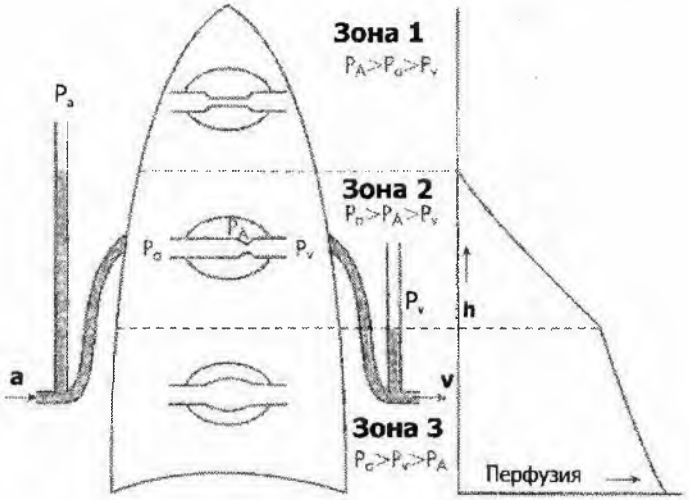


Рис. 25-7. Зоны лёгкого, различающиеся параметрами перфузии [4]. *Слева* — схема лёгкого, *по центру* — границы зон и их номера, *справа* — величина перфузии. P_A — альвеолярное давление, P_a — артериальное давление, P_v — венозное давление, a — артериальный кровоток, v — венозный кровоток, h — расстояние области лёгкого от начала лёгочного ствола.

Например, условия для зоны 1 создаются при искусственной вентиляции лёгких. Потеря крови или низкое кровяное давление способствует созданию зоны 1, понижая лёгочное артериальное давление. Условия формирования зоны 1 могут создаваться у космонавтов во время спуска.

- **Зона 2** ($P_a > P_A > P_v$) — средняя часть лёгкого, где артериальное давление за счёт гидростатического давления выше, чем альвеолярное. Венозное давление меньше альвеолярного. В результате условия кровотока в зоне 2 определяются разностью артериального и альвеолярного давления. Функциональное значение этого явления заключается в том, что венозное давление в зоне 2 не влияет на кровоток (иными словами, снижение венозного давления не будет увеличивать капиллярный кровоток в этой зоне).
- **Зона 3** ($P_a > P_v > P_A$) — нижние две трети лёгкого. Здесь перфузию определяет разность между P_a и P_v. Значение P_A практически роли не играет.

- **Регуляция лёгочного кровотока**
  - ✧ **Кислород** (точнее — изменение P_aO_2) вызывает либо вазодилатацию, либо вазоконстрикцию.
    - ✦ **Вазодилатация**. Под влиянием повышения P_aO_2 (например, при помещении в камеру с повышенным содержанием кислорода — гипербарическая оксигенация или при вдыхании 100% кислорода — кислородная подушка) лёгочное сосудистое сопротивление (R_{PV}) уменьшается, а перфузия увеличивается.
    - ✦ **Вазоконстрикция**. Под влиянием пониженного P_aO_2 (например, при подъёме в горы) R_{PV} увеличивается, а перфузия уменьшается.
  - ✧ **Биологически активные вещества** (вазоконстрикторы и вазодилататоры), воздействующие на ГМК кровеносных сосудов, многочисленны, но их эффекты локальны и кратковременны. Диоксид углерода (повышенное P_aCO_2) также оказывает незначительное, преходящее и локальное сосудосуживающее воздействие на просвет кровеносных сосудов.
    - ✦ **Лёгочные вазодилататоры** — простациклин, оксид азота, ацетилхолин, брадикинин, дофамин, β-адренергические лиганды.
    - ✦ **Вазоконстрикторы** — тромбоксан A_2, α-адренергические лиганды, ангиотензины, лейкотриены, нейропептиды, серотонин, эндотелин, гистамин, Пг, повышенное P_aCO_2.

Вентиляционно-перфузионные отношения

Для оценки лёгочного газообмена, помимо характеристики перфузии (Q) и вентиляции (V), также важно вентиляционно-перфузионное отношение (V_A/Q). Это отношение оценивают для отдельной альвеолы (в этом случае значение V_A — альвеолярная вентиляция), для лёгких в целом (в этом случае значение Q равно значению сердечного выброса) и для участка лёгочной ткани.

- ✧ В целом в лёгких V_A/Q составляет 0,8 (в норме допускается физиологический дисбаланс V/Q, эквивалентный 2% шунтирования лёгочной артериальной крови напрямую в лёгочную венозную циркуляцию без газообмена).

Оценка вентиляционно-перфузионных отношений позволяет сделать три вывода.

Вентиляция и лёгочный кровоток являются гравитационно-зависимыми; поток воздуха и поток крови увеличиваются в нижних частях лёгкого.

Кровоток показывает пятикратное различие между верхушкой и основанием лёгких, в то время как вентиляция различается в два раза. Это вызывает гравитационно-зависимые региональные вариации в соотношениях V_A/Q от 0,6 в основании до 3 в верхушке лёгкого.

Кровоток является пропорционально бóльшим, чем вентиляция в основании, а вентиляция пропорционально больше кровотока в верхушке лёгкого.

Контроль вентиляции

Общая схема регуляции дыхания (вентиляции) приведена на рис. 25-8. Функцию нервной регуляции дыхания выполняют дыхательные нейроны — множество нервных клеток, расположенных в стволовой части мозга. Контроль дыхательных движений (эфферентная нервная импульсация к дыхательным мышцам) осуществляется как *непроизвольно* (автоматический ритм дыхательных нейронов стволовой части мозга, на рисунке — «генератор ритма»), так и *произвольно* (в этом случае эфферентная нервная импульсация поступает к дыхательным мышцам, минуя дыхательные нейроны ствола мозга; на рисунке: «высшие отделы ЦНС» → «спинной мозг» → «дыхательные мышцы»). Адекватное функционирование этих и других контуров регуляции дыхания обеспечивает нормальное дыхание (*эупноэ*).

Регуляция дыхания направлена на выполнение двух задач: во-первых, на *автоматическую генерацию частоты и силы сокращения дыхательных мышц*, во-вторых — на *подстройку ритма и глубины дыхательных движений* к реальным потребностям организма (в первую очередь, к изменениям метаболических параметров в виде ΔPo_2, ΔPco_2 и ΔpH артериальной крови и ΔPco_2 и ΔpH межклеточной жидкости мозга).

Система регуляции дыхания состоит из трёх основных блоков: рецепторного (хемо- и барорецепторы, регистрирующие и передающие информацию в мозг), регуляторного, или контролирующего (совокупность дыхательных нейронов) и эффекторного (дыхательные мышцы, непосредственно осуществляющие вентиляцию лёгких). На рис. 25-8 представлены блоки, образующие систему

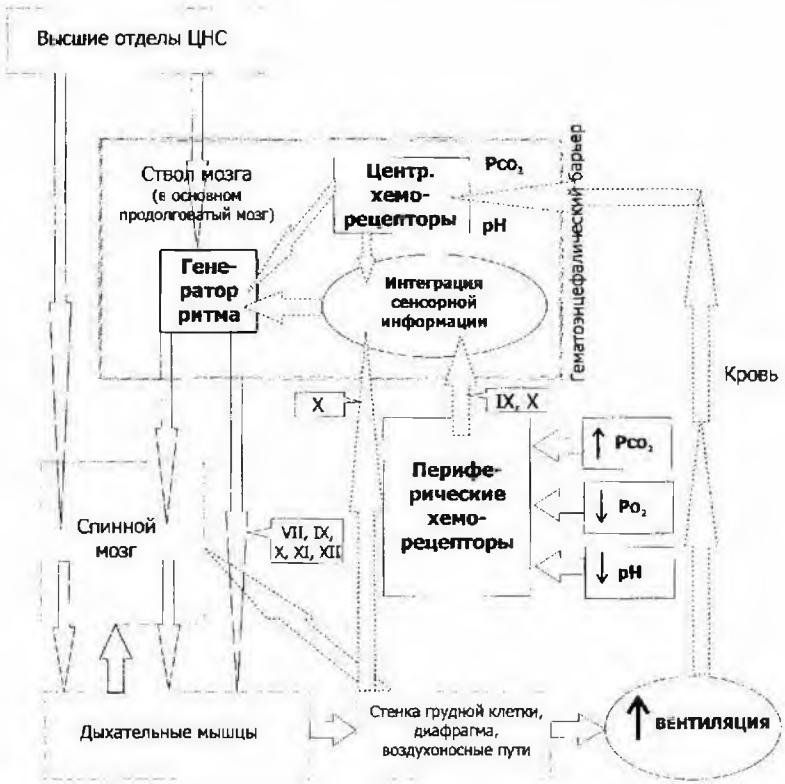


Рис. 25-8. Нервный контроль вентиляции [2]. Связи между контролирующими (нервные центры), исполнительными (дыхательные мышцы) и чувствительными (хемо- и механорецепторы) блоками показаны стрелками, в том числе пунктирными для восходящей (афферентной) импульсации, а точечными для нисходящей (эфферентной) импульсации. Римскими цифрами обозначены черепные нервы: VII — лицевой (содержит двигательные, чувствительные и парасимпатические волокна), IX — языкоглоточный (повреждение нерва сопровождается нарушением глотания, анестезией верхней трети глотки, снижением нёбных и глоточных рефлексов), X — блуждающий (содержит двигательные, чувствительные и вегетативные волокна), XI — добавочный (иннервирует грудино-ключично-сосцевидную и трапециевидную мышцы), XII — подъязычный (иннервирует мышцы языка, грудино-подъязычную, грудино-щитовидную и лопаточно-подъязычную мышцы). В правой части схемы стрелки относятся к крови в кровеносной системе. Жирным прямоугольником выделены структуры ствола мозга, паренхима которого отделена от циркулирующей крови гематоэнцефалическим барьером (см. рис. 25-11).

регуляции дыхания: *контролирующие* (нервные центры), *исполнительные* (дыхательные мышцы), *рецепторные* (хемо- и механорецепторы), — и связи между этими блоками. Таким образом, вся система регуляции дыхания состоит из нескольких взаимосвязанных регуляторных контуров.

- **Нервные центры** расположены в стволе мозга (в основном в составе продолговатого мозга). Схема регуляции дыхания предусматривает наличие генератора ритма дыхательных движений и центра интеграции сенсорной информации. Под терминами «генератор ритма» и «интегратор сенсорной информации» следует понимать абстрагированные интегральные понятия, а не конкретные нервные структуры, так как соответствие анатомических структур рассматриваемым понятиям установлено далеко не во всех случаях.
  - ✧ **Генератор ритма** включает нейроны, расположенные преимущественно в составе продолговатого мозга, а также моста и некоторых других отделов ствола мозга. Разные группы нейронов генерируют разного спектра пачки импульсов — потенциалы действия (ПД) — на разных фазах дыхательных движений, в том числе либо преимущественно во время вдоха (инспираторные нейроны), либо преимущественно во время выдоха (экспираторные нейроны). Карта расположения инспираторных и экспираторных нейронов в составе структур продолговатого мозга приведена на рис. 25-9.
    - ✦ **Входящие сигналы**. Генератор ритма получает нисходящую из коры головного мозга импульсацию, а также нервные сигналы от нервных клеток интегратора сенсорной информации и непосредственно от центральных хеморецепторов.
    - ✦ **Выходящие сигналы**. Нервная импульсация от генератора ритма направляется к иннервирующим дыхательные мышцы двигательным нервным клеткам соответствующих ядер черепных нервов (VII, IX–XII) и к мотонейронам передних рогов спинного мозга (их аксоны в составе спинномозговых нервов направляются к дыхательным мышцам).
      - ■ **Механизм** ритмической активности генератора не установлен. Предложено несколько моделей, которые учитывают индивидуальные особенности электрогенной

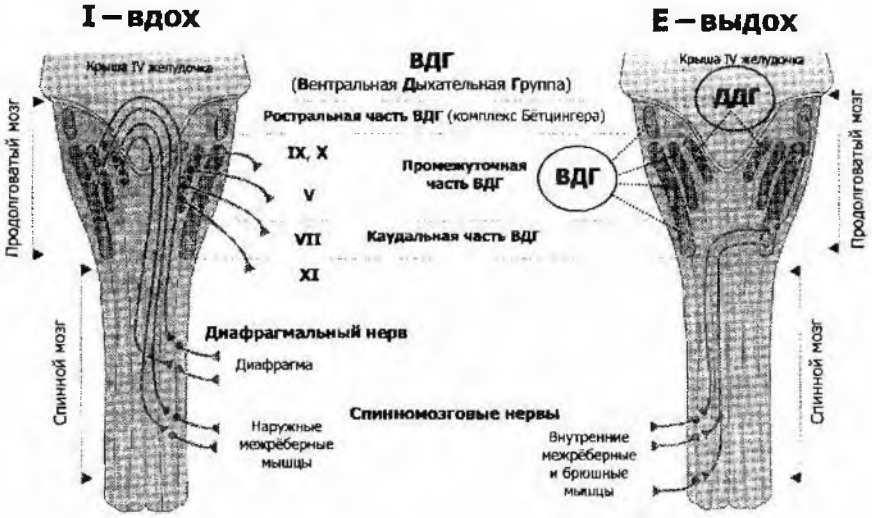


Рис. 25-9. Инспираторные (слева, Inspiration) и экспираторные (справа, Expiration) группы нейронов и их связи с дыхательными мышцами [2]. Дорсальный (сзади) вид на продолговатый и спинной мозг (мозжечок удалён). Римскими цифрами обозначены черепные нервы. Вся совокупность дыхательных нейронов подразделяется с анатомической точки зрения на вентральную и дорсальную дыхательные группы (ВДГ и ДДГ соответственно). И ВДГ, и ДДГ представлены билатерально, т.е. дублированы. Дорсальная дыхательная группа (ДДГ) содержит преимущественно инспираторные нервные клетки (в том числе нейроны важного комплекса ядер вегетативной нервной системы — ядер одиночного пути, получающих сенсорную информацию от внутренних органов грудной и брюшной полости по нервным волокнам языкоглоточного и блуждающего нервов). Вентральная дыхательная группа (ВДГ) содержит как инспираторные, так и экспираторные нейроны. В ростракаудальном направлении ВДГ состоит из ростральной части — комплекс Бётцингера (содержит в основном экспираторные нервные клетки, в том числе позадилицевого ядра), промежуточной (содержит преимущественно инспираторные нейроны двойного и околодвойного ядер) и каудальной (экспираторные нейроны позади двойного ядра) частей. Направление импульсации от дыхательных нейронов: 1) от нервных клеток ДРГ к ВДГ, а также к премоторным нейронам, далее к мотонейронам и основным инспираторным мышцам; 2) от промежуточной части ВДГ в конечном счёте к основным и вспомогательным инспираторным мышцам; 3) от каудальной части ВДГ к дополнительным экспираторным мышцам.

мембраны, состоящей из групп однотипных нервных клеток (например, наличие разных ионных каналов), спектр синаптических связей (в том числе осуществляемых при помощи разных нейромедиаторов), наличие пейсмейкерных (со свойствами водителя ритма) дыхательных нейронов (таковые обнаружены) или пейсмейкерных свойств локальных нейронных сетей. Нет ясности и в вопросе о том, является ли ритмическая активность свойством ограниченной группы нервных клеток или свойством всей совокупности дыхательных нейронов.

✧ **Интегратор сенсорной информации** получает чувствительную информацию от разнообразных хемо- и механорецепторов, расположенных в органах дыхания и дыхательных мышцах, по ходу магистральных кровеносных сосудов (периферические хеморецепторы), а также в продолговатом мозге (центральные хеморецепторы). Помимо этих прямых сигналов, интегратор получает множество информации, опосредованной различными структурами мозга (в том числе и от высших отделов ЦНС). Импульсация от нервных клеток интегратора, направляясь к нейронам генератора ритма, *модулирует* характер разрядов от них.

• **Чувствительные структуры**, сигналы от которых прямо или опосредованно (через интегратор сенсорной информации) влияют на ритмическую активность генератора ритма, включают периферические и центральные хеморецепторы, барорецепторы стенки артерий, механорецепторы лёгких и дыхательных мышц. Наиболее существенное значение для деятельности генератора ритма имеет осуществляемый периферическими и центральными хеморецепторами контроль pH и газов крови.

✧ **Периферические хеморецепторы** (каротидные и аортальные тельца) регистрируют в артериальной крови pH, PO_2 (P_aO_2) и PCO_2, они особенно чувствительны к уменьшению P_aO_2 (гипоксемии) и в меньшей степени к увеличению PCO_2 (гиперкапнии) и уменьшению pH (ацидозу).

✦ **Каротидное тельце** (рис. 25-10) состоит из скоплений клеток (клубочков, гломусов), погружённых в густую сеть кровеносных капилляров (интенсивность перфузии телец максимальна в организме, в 40 раз больше перфузии го-

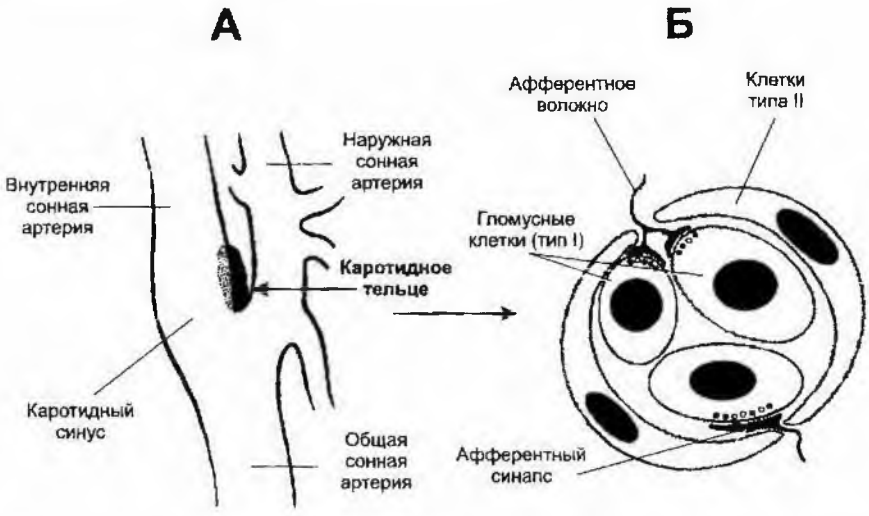


Рис. 25-10. Каротидный (сонный) синус и каротидное (сонное) тельце [11]. А — каротидный синус — расширение просвета внутренней сонной артерии непосредственно у места её ответвления от общей сонной артерии. В стенке артерии в области расширения имеются многочисленные барорецепторы, регистрирующие значения АД и передающие эту информацию в ЦНС по нервным волокнам, которые проходят в составе синусного нерва (Херинга) — ветви языкоглоточного нерва. Каротидное тельце находится в области бифуркации общей сонной артерии; Б — клубочек каротидного тельца состоит из 2–3 клеток типа I (гломусные клетки), окружённых поддерживающими клетками (тип II). Клетки типа I образуют синапсы с терминалями афферентных нервных волокон.

ловного мозга). Каждый клубочек содержит 2–3 хемочувствительные гломусные клетки, образующие синапсы с терминальными разветвлениями нервных волокон синусного нерва — ветви языкоглоточного нерва. В тельцах также находятся нервные клетки симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. На этих нейронах и на гломусных клетках заканчиваются преганглионарные симпатические и парасимпатические нервные волокна, а на гломусных клетках также постганглионарные нервные волокна из верхнего шейного симпатического узла [терминали этих волокон содержат светлые (ацетилхолин) или гранулярные (катехоламины) синаптические пузырьки].

- **Гломусные клетки** связаны друг с другом при помощи щелевых контактов, в их плазмолемме находятся потенциалзависимые ионные каналы, клетки могут генерировать ПД и содержат разные синаптические пузырьки, включающие ацетилхолин, дофамин, норадреналин, вещество Р и метионин-энкефалин.
- **Механизм регистрации** ΔPo_2, ΔPco_2 и ΔpH окончательно не установлен, но он приводит к блокаде K^+-каналов, что вызывает деполяризацию плазмолеммы гломусных клеток, открытие потенциалзависимых Ca^{2+}-каналов, внутриклеточное увеличение $[Ca^{2+}]$ и секрецию нейромедиаторов.
- **Синапсы между гломусными клетками и афферентами синусного нерва.** Под влиянием освобождаемых из гломусных клеток нейромедиаторов в терминалях генерируется постсинаптический потенциал и далее ПД. Эти чувствительные нейроны в свою очередь образуют синапсы с дыхательными нейронами ядра одиночного пути в составе дорсальной дыхательной группы (см. рис. 25-9).

✦ **Аортальные (парааортальные) тельца** рассыпаны по внутренней поверхности дуги аорты и содержат гломусные хемочувствительные клетки, образующие синапсы с афферентами блуждающего нерва.

✧ **Центральные хеморецепторы** (нервные клетки стволовой части мозга) регистрируют в межклеточной жидкости мозга pH и PCO_2, они особенно чувствительны к увеличению PCO_2 (гиперкапния), а часть из них — к уменьшению pH (ацидоз). Существенно, что центральные хеморецепторы расположены кнутри от гематоэнцефалического барьера, т.е. они отделены от крови в системе общей циркуляции и, в частности, находятся в более кислой среде, чем наблюдается в то же самое время в крови.

✦ **Гематоэнцефалический барьер** (рис. 25-11) изолирует мозг от временных изменений состава крови. Непрерывный эндотелий капилляров, клетки которого связаны между собой цепочками плотных контактов, — основа гематоэнцефалического барьера. Гематоэнцефалический барьер функционирует как фильтр. Наибольшей проницае-

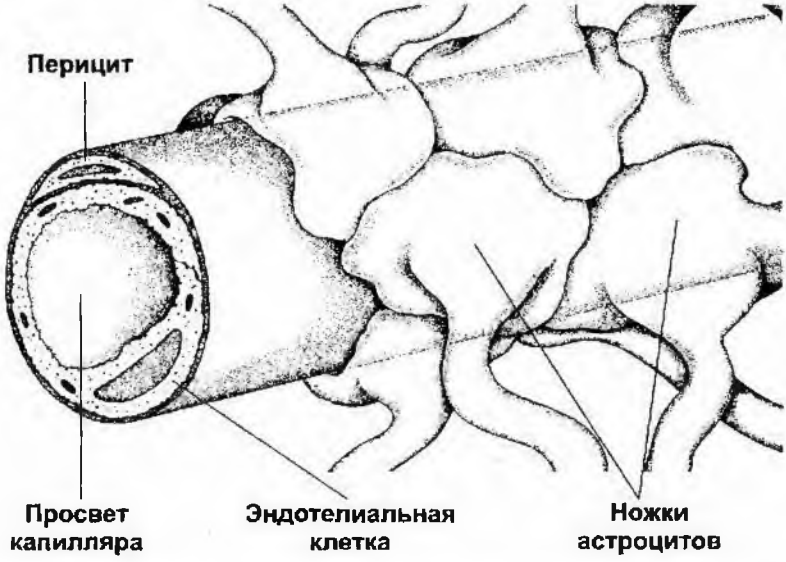


Рис. 25-11. Гематоэнцефалический барьер образован эндотелиальными клетками кровеносных капилляров мозга. Базальная мембрана, окружающая эндотелий и перициты, а также астроциты, ножки которых полностью охватывают капилляр снаружи, не являются компонентами барьера [11].

мостью обладают вещества нейтральные (например, O_2 и CO_2,) и растворимые в липидах (например, никотин, этиловый спирт, героин), но проницаемость ионов (например, Na^+, Cl^-, H^+, HCO_3^-) низка.

- ✦ Чувствительные к ацидозу (хемочувствительные к ΔP_{CO_2} и ΔpH) нейроны, активность которых влияет на лёгочную вентиляцию, обнаружены в вентролатеральной части продолговатого мозга, в двойном ядре, ядрах одиночного пути продолговатого мозга, а также в гипоталамусе, голубоватом месте и ядрах шва моста. Многие из этих хемочувствительных нейронов относятся к серотонинергическим нервным клеткам.

✧ **Барорецепторы стенки артерий и вен**. Эти механорецепторы реагируют на изменения давления в просвете и стенке сосудов, они образованы терминалями волокон, проходящих в составе блуждающего и языкоглоточного нерва. Барорe-

цепторы особенно многочисленны в дуге аорты, сонных артериях (см. рис. 25-10, А), лёгочном стволе, лёгочных артериях и в стенке крупных вен большого и малого круга кровообращения. Барорецепторы участвуют в рефлекторной регуляции кровообращения и дыхания, увеличение АД может привести к рефлекторной гиповентиляции или даже остановке дыхания (апноэ), а снижение АД способно вызвать гипервентиляцию.

✧ **Рецепторы воздухоносных путей и респираторного отдела** регистрируют изменения объёмов лёгких, наличие посторонних частиц и раздражающих веществ и проводят информацию по нервным волокнам блуждающего и языкоглоточного (от верхних отделов воздухоносных путей) нервов к нейронам дорсальной дыхательной группы (см. рис. 25-9). К рецепторам этой группы относятся медленно адаптирующиеся рецепторы растяжения, быстро адаптирующиеся ирритантные рецепторы и J-рецепторы.

✦ **Медленно адаптирующиеся рецепторы растяжения** расположены среди гладкомышечных клеток, составляющих стенку воздухоносных путей. Они реагируют на увеличение объёма лёгочной ткани (раздувание ткани лёгкого), регистрируя растяжение стенки воздухоносных путей, и проводят пачки импульсов по миелинизированным нервным волокнам. Особенность этих механорецепторов — медленная адаптируемость (при возбуждении рецепторов импульсная активность продолжается длительное время). Эти рецепторы возбуждаются при расширении просвета воздухоносных путей (бронходилатация) и запускают рефлекс Геринга–Брейера (при раздувании лёгкого уменьшается дыхательный объём и учащается дыхание; другими словами, рефлекс Геринга–Брейера направлен на то, чтобы подавить длительность вдоха и увеличить продолжительность выдоха). Одновременно и рефлекторно возникает тахикардия (увеличение ЧСС).

✦ **Быстро адаптирующиеся (ирритантные) рецепторы** расположены между эпителиальными клетками слизистой оболочки крупных воздухоносных путей. Они (как и медленно адаптирующиеся рецепторы растяжения) реагируют на сильное раздувание лёгочной ткани, но главным

образом на действие поступающих при вдохе раздражающих ткани едких газов (например, аммиака), табачного дыма, пыли, холодного воздуха, а также на наличие в стенке воздухоносных путей гистамина (освобождается из тучных клеток при аллергических реакциях), Пг и брадикининов (поэтому их также называют ирритантными — раздражающими — рецепторами). Возбуждение от рецепторов распространяется по миелинизированным афферентным нервным волокнам блуждающего нерва. Особенность этих рецепторов — быстрая адаптируемость (при возбуждении рецепторов импульсная активность практически прекращается в течение одной секунды). При возбуждении ирритантных рецепторов увеличивается сопротивление воздухоносных путей, рефлекторно возникает задержка дыхания и кашель.

- **J-рецепторы** (от англ. *juxtacapillary* — околокапиллярные) расположены в межальвеолярных перегородках, являются хемо- и механорецепторами. J-рецепторы возбуждаются при перерастяжении ткани лёгкого, а также при воздействии различных экзо- и эндогенных химических соединений (капсаицин, гистамин, брадикинин, серотонин, простагландины). Пачки импульсов от этих рецепторов направляются в ЦНС по безмиелиновым нервным волокнам (С-волокна) блуждающего нерва. Стимуляция этих рецепторов вызывает рефлекторную задержку дыхания и появление частого, поверхностного дыхания в последующем, сужение просвета воздухоносных путей (бронхоконстрикции), увеличение секреции слизи, а также падение АД и урежение ЧСС (брадикардия).

- **Внелёгочные рецепторы**
  - **Рецепторы лица и носовой полости**. Их стимуляция при погружении в воду рефлекторно вызывает остановку дыхания, брадикардию, чиханье.
  - **Рецепторы носоглотки и глотки**. При их возбуждении развивается сильное инспираторное усилие («шмыгание»), перемещающее посторонний материал из носоглотки в глотку. Эти рецепторы важны и для глотания, когда одновременно закрывается гортанная щель (впрочем, новорождённые могут дышать и глотать одновременно).

- ✦ **Рецепторы гортани**. Их раздражение рефлекторно вызывает остановку дыхания (апноэ), кашель и сильные экспираторные движения, необходимые, чтобы предупредить попадание постороннего материала в дыхательные пути (аспирация).
- ✦ **Механорецепторы суставов и мышц** (в том числе нервно-мышечные веретёна). Поступающая от них информация необходима для рефлекторной регуляции мышечного сокращения. Возбуждение этих рецепторов в какой-то степени обусловливает ощущение одышки (диспноэ), возникающей в том случае, когда дыхание требует больших усилий (например, при обструкции дыхательных путей).
- ✦ **Болевые и температурные рецепторы**. Изменения вентиляции могут возникать в ответ на раздражение различных афферентных нервов. Так, в ответ на боль часто наблюдается задержка дыхания, за которой следует гипервентиляция.

• **ЦНС и лёгочная вентиляция**. ЦНС не только функционирует в качестве генератора ритма (см. рис. 25-8) и модулятора этого центрального генератора («интегратор сенсорной информации» на рисунке), не только влияет на активность генератора ритма в связи с выполнением других функций воздухоносных путей (голосообразование и обоняние), но и модулирует параметры ритма дыхания при выполнении других функций, контролируемых ЦНС (например, жевание, глотание, рвота, дефекация, терморегуляция, различные эмоции, пробуждение от сна и т.д.). К таким отделам ЦНС относятся, в частности, ретикулярная формация моста, лимбическая доля большого мозга, гипоталамус промежуточного мозга, кора большого мозга.

- ✧ **Сон и дыхание**. Дыхание во время сна контролируется менее строго, чем во время бодрствования; в то же время сон оказывает сильнейшее воздействие на параметры дыхания, в первую очередь на чувствительность хеморецепторов к ΔPCO_2 и на ритм дыхания.
  - ■ В течение фазы «медленного» сна ритм дыхания в целом становится более регулярным, чем в состоянии бодрствования, но чувствительность хеморецепторов к ΔPCO_2 снижается, как и эфферентные влияния на дыхательные мышцы и мышцы глотки.

- Во время фазы «быстрого» сна происходит дальнейшее снижение чувствительности к ΔP_{CO_2}, но ритм дыхания становится нерегулярным (вплоть до отсутствия всякого ритма).
- Заметной чертой фазы быстрого сна является общее снижение мышечного тонуса. Мышцы гортани, глотки и языка участвуют в расслаблении, которое может обусловить обструкцию верхних дыхательных путей. Частым последствием сужения дыхательных путей во время сна является храп.
- **Функция внешнего дыхания и гомеостаз**

Адекватное выполнение функции внешнего дыхания весьма важно для поддержания многих параметров гомеостаза, в первую очередь кислотно-щелочного равновесия (КЩР), насыщения крови кислородом (P_aO_2) и содержания в крови диоксида углерода — CO_2 (P_aCO_2). Эти вопросы (в том числе и буферные системы крови) рассматриваются в главе 27.

✧ Наряду с мощными и быстродействующими химическими системами в организме функционируют органные механизмы компенсации и устранения сдвигов КЩР. К наиболее эффективным физиологическим механизмам регуляции КЩР относят процессы, протекающие в лёгких, почках, печени и ЖКТ.

✦ **Лёгкие** обеспечивают устранение или уменьшение сдвигов КЩР, изменяя объём альвеолярной вентиляции. Система внешнего дыхания в течение нескольких минут способна устранить или уменьшить сдвиги pH и предотвратить развитие ацидоза или алкалоза: увеличение вентиляции лёгких в два раза повышает pH крови примерно на 0,2; снижение вентиляции на 25% может уменьшить pH на 0,3–0,4.

- **Снижение pH** в жидкостях организма (плазма крови, спинномозговая жидкость) является мощным стимулом учащения и углубления дыхательных движений. Вследствие этого лёгкие выделяют избыток CO_2 (образующийся при диссоциации угольной кислоты). В результате содержание H^+ ($HCO_3^- + H^+ = H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$) в плазме крови и других жидкостях организма уменьшается.

- **Повышение pH** в жидких средах организма снижает возбудимость инспираторных нейронов. Это приводит к уменьшению альвеолярной вентиляции и к гиперкапнии. В связи с этим в жидких средах организма возрастает уровень угольной кислоты, диссоциирующей с образованием H^+, — показатель pH снижается.

Гипоксия

Дыхание (внешнее дыхание в лёгких, транспорт газов в крови и тканевое дыхание) направлено на снабжение клеток, тканей, органов и организма кислородом. Недостаточное выполнение функции дыхания приводит к развитию кислородного голодания — гипоксии.

- **Терминология**. *Гипоксия* (кислородное голодание, кислородная недостаточность) — состояние, возникающее в результате того, что организм недостаточно обеспечивается кислородом и/или нарушается усвоение кислорода в ходе тканевого дыхания. *Гипоксемия* (уменьшение по сравнению с должным уровнем напряжения и содержания кислорода в крови) нередко сочетается с гипоксией. *Аноксия* (отсутствие кислорода и прекращение процессов биологического окисления) и *аноксемия* (отсутствие кислорода в крови) в целостном живом организме не наблюдаются, эти состояния относятся к экспериментальным или специальным (перфузия отдельных органов) ситуациям.

Дыхательные адаптивные механизмы

Приспособление (адаптация) системы дыхания к мышечной работе, к условиям необычной среды (пониженное и повышенное барометрическое давление, гипоксия, загрязнённая среда и т.д.), а также правильная диагностика и лечение дыхательных расстройств определяются тем, насколько глубоко поняты основные физиологические принципы дыхания и газообмена. Ряд респираторных заболеваний — результат неадекватной вентиляции, в то время как другие — результат затруднённой диффузии через аэрогематический барьер.

- **Действие повышенного барометрического давления** (гипербария). Давление при погружении в воду увеличивается на 1 атм на каждые 10 м глубины (соответственно увеличивается количество растворённых газов). Создание барокамер позволило изучить эффект повышенного барометрического давления и высоких давлений газов на тело человека без глубоководных погружений.

- ✧ **Кислород**. При P_{O_2} около 3000 мм рт.ст. (около 4 атм) общее количество не связанного с Hb, а физически растворённого в крови кислорода составляет 9 мл/100 мл крови.
  - ✦ Мозг особенно чувствителен к острому кислородному отравлению. После 30-минутной экспозиции в среде с давлением O_2 в 4 атм возникают судорожные припадки с последующей комой. Токсическое влияние O_2 на нервную систему вызвано действием так называемых активных форм кислорода: синглетного ($^1O_2$), супероксидного радикала (O_2^-), пероксида водорода (H_2O_2), гидроксильного радикала (OH^-).
- ✧ **Азот**. Во время водолазного погружения парциальное давление N_2 возрастает, в результате этот плохо растворимый газ накапливается в тканях. Во время подъёма азот медленно удаляется из тканей. Если декомпрессия происходит слишком быстро, образуются пузырьки азота. Большое количество пузырьков сопровождается болями, особенно в области суставов (кессонная болезнь). В тяжёлых случаях могут возникать нарушения зрения, глухота и даже параличи. Для лечения декомпрессионной болезни пострадавшего помещают в специальную камеру с высоким давлением.

- **Загрязнённая атмосфера**. Рост числа автомобилей и промышленных предприятий делает загрязнённую атмосферу привычной средой обитания. К основным загрязнителям воздуха относятся различные окислы азота, серы, озон, угарный газ, углеводороды и пыль. Содержание загрязнений в воздухе значительно увеличивается при температурной инверсии, когда нагретый поверхностный воздух не может подниматься в верхние слои атмосферы (смог).

Другие функции органов дыхания

Помимо внешнего дыхания, органы дыхания выполняют ряд дополнительных функций. К ним относятся обоняние, голосообразование, защитная и метаболическая функции.

Обоняние

Организация и функции обонятельного анализатора рассмотрены в главе 12.

Звукообразование и речь

Гортань ростально отделена от глотки надгортанником, каудально ограничена первым хрящевым полукольцом трахеи и выполняет две функции: предотвращает попадание пищи в трахею, смещая надгортанник и смыкая голосовую щель, и обеспечивает звукообразование.

- **Голосовые связки** — верхние и нижние складки слизистой оболочки в средней части гортани — образуют соответственно ложные и истинные голосовые связки. Пространство между истинными голосовыми связками — голосовая щель. Во время дыхания голосовая щель открыта. Напряжение голосовых связок регулируют мышцы гортани, натягивающие маленькие хрящи, которые находятся на задней стороне гортани, и большой черпаловидный хрящ. При сокращении мышц голосовые связки приближаются друг к другу, и проходящий через голосовую щель воздух заставляет их вибрировать. Чем быстрее воздух проходит через голосовую щель, тем громче звук. Чем ближе связки находятся друг к другу, тем звук выше; чем слабее они натянуты, тем звук ниже.
- **Звукообразование** — сложный процесс, при котором координируется деятельность дыхательных мышц, мышц гортани, голосовых связок, губ и языка. Голосовые связки могут производить музыкальные звуки широкого диапазона (тоны), а резонанс звуков (наличие обертонов) зависит в первую очередь от околоносовых пазух. Качество звуков определяется также формой грудной клетки, гортани, носоглотки, языка и губ.
- Голоса детей того и другого пола имеют одинаковый диапазон звуков. При пубертате голоса мальчиков «ломаются», так как под воздействием тестостерона объём гортани увеличивается, а голосовые связки удлиняются.

Кондиционирование воздуха

Воздухоносные пути функционируют как установка для кондиционирования воздуха. Характеристики внешнего воздуха: температура, влажность, загрязнённость различными частицами, в том числе с аллергенными свойствами (пыльца растений, домашняя пыль с клещами и др.), наличие микроорганизмов, раздражающих летучих соединений и т.д. — варьируют весьма значительно. Но к респираторной поверхности альвеол (практически к внутрен-

ней среде организма) должен поступать увлажнённый воздух температуры внутренней среды, не содержащий в идеале посторонних частиц. Функцию доведения воздуха до необходимых кондиций и выполняют воздухоносные пути. При этом особо важное значение имеют площадь поверхности воздухоносных путей и мощная сеть кровеносных сосудов слизистой оболочки (особенно носовых ходов), слизистая плёнка на поверхности эпителия и координированная активность мерцательных ресничек, альвеолярные макрофаги и компоненты иммунной системы органов дыхания.

- **Полости носа и носоглотка**
  - ✧ **Посторонние частицы** диаметром более 15 мкм задерживаются волосами предверия носа, а частицы диаметром более 10 мкм осаждаются слизью на поверхности носовых ходов и носоглотки.
  - ✧ **Согревание вдыхаемого воздуха** происходит главным образом в носовых ходах, чему способствует наличие в их слизистой оболочке тонкостенных полостей, выстланных эндотелием и окружённых ГМК. Обычно эти полости находятся в спавшемся состоянии, но они способны, растягиваясь, накапливать значительное количество крови, что увеличивает толщину слизистой оболочки, существенно уменьшая диаметр носовых ходов и тем самым облегчая тепловой обмен между кровью и воздухом. В эти тонкостенные полости кровь поступает по артериолам, имеющим сфинктеры и регулирующим приток, а оттекает по венулам с большим количеством циркулярно ориентированных ГМК (сфинктеры, регулирующие отток). В зависимости от реальной ситуации (терморецепторы постоянно регистрируют температуру воздуха), к артериолам и венулам поступают по двигательным нервным окончаниям вегетативного отдела нервной системы импульсы, регулирующие степень сокращения ГМК этих сосудов.
- **Трахея и бронхи**. Здесь происходит осаждение посторонних частиц, дальнейшее увлажнение воздуха и направленный наружу так называемый мукоцилиарный транспорт — постоянное движение слизи по поверхности эпителия.
  - ✧ **Посторонние частицы** диаметром менее 10 мкм фиксируются слизью, находящейся на поверхности трахеи и бронхов, а также бронхиол.

- **Плёнка слизи** толщиной 5–10 мкм располагается островками над слоем жидкости (толщина 2–5 мкм), окружающей мерцательные реснички эпителия. Слизь имеет свойства геля, характеризуется небольшой вязкостью и значительной эластичностью, содержит 96% воды и электролитов, гликопротеины и молекулы белка (в том числе лизоцим и лактоферрин).
  - Слизь секретируют бокаловидные клетки в составе поверхностного эпителия трахеи и бронхов, а также секреторные клетки желёз, находящихся под эпителием.
  - Воздухоносные пути взрослого человека ежесуточно секретируют около 100 мл слизи, из них 90 мл абсорбируется эпителиальными клетками, а около 10 мл, передвигаясь по поверхности эпителия, достигает глотки, где и проглатывается.
  - Плёнка слизи, находящаяся на поверхности эпителия, не откашливается. Откашливаемое содержимое просвета воздухоносных путей — мокрота. Мокрота, помимо слизи, секретируемой всеми железами воздухоносных путей содержит различные дегенерирующие клетки, а также микроорганизмы.
  - Секреция слизи из желёз находится под парасимпатическим (ацетилхолин), симпатическим (адреналин и норадреналин) и пептидергическим контролем (VIP). Секреция слизи значительно возрастает под влиянием выделяющегося из тучных клеток гистамина, а также ряда производных арахидоновой кислоты, поступающих из разных источников.

- **Мукоцилиарный транспорт** — система постоянной очистки (клиренса) воздухоносных путей (трахеи и бронхов). Загрязнённая вдыхаемыми частицами плёнка слизи удаляется из воздухоносных путей при её постоянном перемещении по направлению к выходу из дыхательной системы (в глотку) с последующим проглатыванием (в носоглотке слизь перемещается также по направлению к глотке). Такое постоянное движение слизистой плёнки обеспечивается за счёт направленных к глотке синхронных и волнообразных колебаний ресничек, находящихся на поверхности реснитчатых клеток. Эта система клиренса весьма эффективна: осаждённые в плёнке

слизи частицы удаляются за минуты и часы (скорость мукоцилиарного транспорта в трахее и главных бронхах составляет 5–20 мм/мин, по мере уменьшения калибра трубок скорость уменьшается и в мелких бронхах и бронхиолах варьирует от 0,5 до 1,0 мм/мин). Сами реснички в покое окружены жидкостью, лишь верхушка реснички погружена в плёнку слизи.

- ✧ **Мерцательные реснички** совершают скоординированные, всегда однонаправленные и локально синхронные биения с частотой 900–1200 в минуту. Каждое биение состоит из быстрого сгибания вертикально ориентированной реснички и медленного её разгибания. В начале сгибания верхушки ресничек с силой перемещаются внутри плёнки слизи, толкая её в направлении сгибания, после сгибания и при разгибании ресничка оказывается в слое жидкости, и лишь при полном разгибании верхушка реснички погружается в плёнку слизи.
- ✧ **Транспорт ионов и воды**. Реснитчатые клетки эпителия при помощи ионоспецифичных каналов транспортируют из межклеточных пространств стенки воздухоносных путей на поверхность эпителия Cl^-, а с поверхности эпителия — Na^+ (чрезэпителиальный транспорт). Одновременно с этими ионами перемещается и вода. Баланс между секрецией Cl^- и абсорбцией Na^+ прямо влияет на толщину слоя жидкости, окружающей мерцательные реснички, и тем самым определяет активность ресничек, прямо пропорциональную толщине слоя жидкости.
- ✧ **Регуляция клиренса**. Клетки эпителия (как поверхностного, так и в составе желёз) воздухоносных путей имеют рецепторы для многих биологически активных веществ. В зависимости от вида активированных рецепторов реакция эпителиальных клеток может быть различной: *стимуляция активного ионного транспорта* и *увеличение частоты биения ресничек* происходит через β_2-адренергические, M_3-холинергические, VIP-, NK_1- (тахикининов) рецепторы относящегося к кальцитониновому гену пептида, фактора активации тромбоцитов PAF и брадикинина. Брадикинин, а также гистамин стимулируют выделение $ПгE_2$, (бронходилататор), гистамин — оксида азота (NO), а TNF-α, ИЛ-1 и γ-ИФН индуцируют синтез оксида азота (NO) и разных цитокинов.

- **Бронхиолы и респираторный отдел**. В стенке бронхиол в норме отсутствуют бокаловидные клетки (у курильщиков табака и при хронических бронхитах бокаловидные клетки обнаруживаются вплоть до респираторных бронхиол) и железы, а по мере приближения к респираторной поверхности исчезают и реснитчатые клетки. Поэтому в этих мелких воздухопроводящих трубках отсутствует система мукоцилиарного транспорта, и частицы диаметром менее 0,5 мкм в виде аэрозоля достигают респираторной поверхности. Тем не менее и здесь функционирует система очистки воздуха (клиренса), обеспечиваемой альвеолярными макрофагами; клетками Клара, сурфактантом, а также перемещением воздуха при дыхательных движениях (что способствует удалению взвешенных частиц).
  - ✧ **Альвеолярные макрофаги** расположены на поверхности альвеол, с помощью длинных отростков они прикрепляются к поверхности эпителия и активно перемещаются по ней. Функции альвеолярных макрофагов многообразны.
    - ✦ **Фагоцитоз**. Макрофаги фагоцитируют остатки сурфактанта, погибшие клетки, микроорганизмы, частицы аэрозоля и пылевые частицы.
    - ✦ **Антимикробная и противоопухолевая активность** макрофагов опосредована кислородными радикалами, протеазами и различными цитокинами.
    - ✦ **Антитрипсин**. Альвеолярные макрофаги секретируют α_1-антитрипсин — гликопротеин из семейства сериновых протеаз, защищающий эластин альвеол от расщепления эластазой лейкоцитов. Мутация гена α_1-антитрипсина — причина врождённой эмфиземы лёгких (поражение эластического каркаса альвеол).
    - ✦ **Антигенпредставляющая функция** выражена слабо. Более того, альвеолярные макрофаги вырабатывают факторы, ингибирующие функцию Т-лимфоцитов, что снижает иммунный ответ.
    - ✦ **Пути миграции**. Нагруженные фагоцитированным материалом макрофаги мигрируют в различных направлениях: вверх по бронхиолам и мелким бронхам, где макрофаги попадают в слизистую плёнку, и внутрь — в межальвеолярные перегородки, где они составляют 10–15% всех клеток перегородок.

- ✧ **Сурфактант** имеет несколько функций: 1) предотвращает контакт поверхности альвеолоцитов с посторонними частицами и инфекционными агентами, попадающими в альвеолы с вдыхаемым воздухом; 2) обволакиваемые сурфактантом частицы аэрозоля транспортируются из альвеол в бронхиальную систему, из которой они удаляются мукоцилиарным транспортом; 3) сурфактант опсонизирует микроорганизмы, что облегчает их фагоцитоз альвеолярными макрофагами; 4) сурфактант снижает поверхностное натяжение и тем самым стабилизирует мелкие дыхательные пути.
- ✧ **Клетки Клара** расположены в терминальных бронхиолах между реснитчатыми клетками и формируют дистальные (безреснитчатые) участки эпителия. Эти клетки секретируют гликозаминогликаны, определяющие консистенцию секрета бронхиол, а также служат источником липопротеинов для сурфактанта терминальных бронхиол. Наконец, клетки Клара участвуют в инактивации поступающих с вдыхаемым воздухом токсинов при помощи холестерол монооксигеназы (цитохром P450).

Просвет воздухоносных путей

Воздухоносные пути не спадаются, а их просвет постоянно изменяется и регулируется в связи с реальной ситуацией. Спадение просвета воздухоносных путей предотвращает наличие в их стенке плотных структур, образованных в начальных отделах костной, а далее — хрящевой тканью. Величину просвета воздухоносных путей изменяют также складки слизистой оболочки, ГМК (тонус ГМК) и эластические структуры стенки. На состояние просвета бронхиального дерева значительное влияние оказывает и тонус ГМК кровеносных сосудов, находящихся в тесном контакте с бронхиальным деревом.

- **Тонус ГМК воздухоносных путей** регулируют нейромедиаторы, гормоны, метаболиты арахидоновой кислоты. Эффекты зависят от наличия соответствующих рецепторов. ГМК стенки воздухоносных путей имеют м-холинорецепторы, рецепторы гистамина, α- и β-адренорецепторы и др. Нейромедиаторы секретируются из терминалей нервных окончаний вегетативного отдела нервной системы (для блуждающего нерва — ацетилхолин; для нейронов симпатического ствола — норадреналин).

- ✧ **Бронхоконстрикция**. Сужение просвета воздухоносных путей вызывается ацетилхолином, веществом P, нейрокинином A, гистамином, $ПгD_2$, тромбоксаном $ТХА_2$, лейкотриенами LTC_4, LTD_4, LTE_4.
- ✧ **Бронходилатация**. VIP, адреналин, брадикинин, $ПгE_2$ вызывают расширение просвета воздухоносных путей.

- **Тонус ГМК бронхиальных сосудов**
  - ✧ **Вазоконстрикция**. Сокращение ГМК бронхиальных сосудов вызывают адреналин, лейкотриены LTC_4, LTD_4, LTE_4, ангиотензин II, эндотелин.
  - ✧ **Вазодилатация**. Расслабляющее действие на ГМК сосудов бронхов оказывают гистамин, брадикинин, VIP, $ПгD_2$, тромбоксан $ТХА_2$, оксид азота (NO), простациклин I2.

Иммунная защита

Слизистая оболочка воздухоносных путей участвует в защитных иммунных реакциях. В состав эпителия входят отдельные лимфоциты и антигенпредставляющие клетки Лангерханса (см. рис. 25-12), тогда как собственный слой слизистой оболочки содержит значительное количество различных иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоциты; синтезирующие Ig плазматические клетки; макрофаги и дендритные клетки). Особенности иммунной системы дыхательных путей: специальные антигенпредставляющие клетки (дендритные и Лангерханса), постоянное наличие в эпителии лимфоцитов, трансэпителиальный перенос IgA на поверхность эпителия, выраженность аллергических реакций немедленного типа (тип I реакций гиперчувствительности), при которых происходит дегрануляция тучных клеток и освобождение из них гистамина и других медиаторов, оказывающих мощный бронхоконстрикторный эффект и значительно усиливающих секрецию желёз.

- **Антигенпредставляющие клетки**. Дендритные клетки и клетки Лангерханса (рис. 25-12) — главные антигенпредставляющие клетки лёгкого. Их особенно много в верхних дыхательных путях. С уменьшением калибра бронхов количество этих клеток уменьшается. Как антигенпредставляющие, лёгочные клетки Лангерханса и дендритные клетки экспрессируют молекулы MHC I и MHC II. Эти клетки имеют рецепторы Fc-фрагмента IgG, фрагмента C3bi-комплемента, ИЛ-2. Клетки синтезируют ряд цитокинов, включая ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опу-

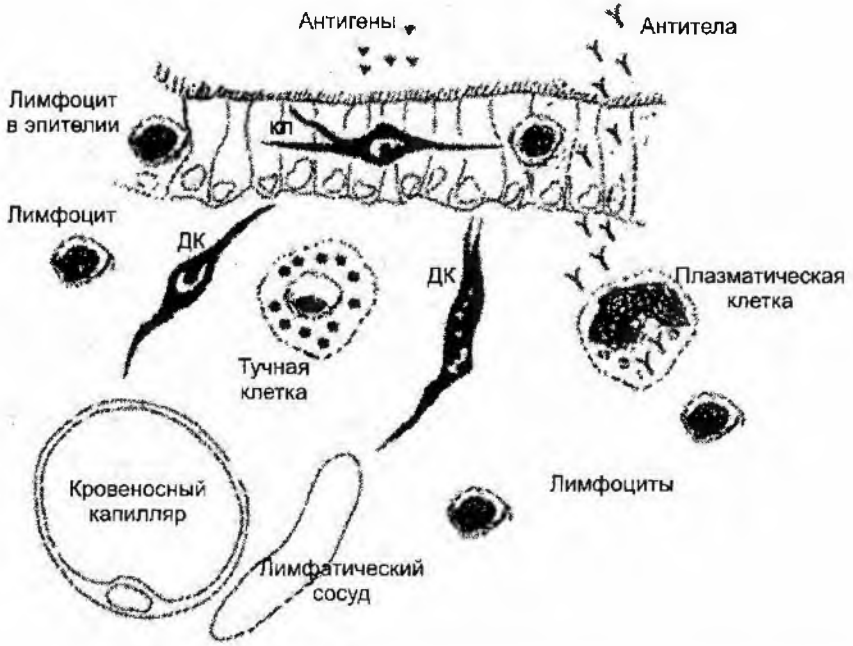


Рис. 25-12. Иммунокомпетентные клетки стенки бронха [11]. Над однослойным эпителием схематически даны Аг (треугольники) и АТ (в виде буквы Y). В нижней части рисунка изображены просветы кровеносного капилляра (слева) и лимфатического сосуда (справа). В собственном слое слизистой оболочки (средняя часть рисунка) *слева направо*: лимфоцит, дендритная клетка (ДК), тучная клетка, плазматическая клетка, лимфоциты. Дендритные клетки в паренхиму лёгких поступают с кровью. Часть из них мигрирует в эпителий внутрилёгочных воздухоносных путей и дифференцируется в клетки Лангерханса (КЛ). Последние захватывают Аг и переносят его в регионарные лимфатические узлы.

холи α (TNF-α); стимулируют Т-лимфоциты, проявляя повышенную активность в отношении Аг (аллергенов), впервые оказавшихся в организме.

- **Плазматические клетки**. Клоны этих клеток дифференцируются из В-лимфоцитов и отвечают за синтез АТ (IgG, IgE, IgA). IgG попадают в кровь и циркулируют в ней в составе фракции γ-глобулинов, IgE принимают участие в местных аллергических реакциях, IgA транспортируются через эпителиальные

клетки при помощи опосредованного рецепторами эндоцитоза (см. гл. 2 и рис. 2-12) и последующего экзоцитоза на поверхность воздухоносных путей и здесь нейтрализуют Аг.

- **Тучные клетки** морфологически и функционально сходны с базофилами крови, но это различные клеточные типы. Тучная клетка, как и базофил, происходит из предшественника в костном мозге, но окончательную дифференцировку проходит в соединительной ткани. Их особенно много в коже, в слизистой оболочке органов дыхательной и пищеварительной системы, вокруг кровеносных сосудов. Тучные клетки содержат многочисленные крупные гранулы (модифицированные лизосомы). В плазмолемму встроены различные рецепторы, в том числе рецепторы к Fc-фрагменту IgE.
  - ✧ **Гранулы**. Тучные клетки синтезируют и накапливают в гранулах разнообразные биологически активные вещества, медиаторы и ферменты: гепарин (гепаринсульфат), гистамин, триптазу, химазу, эластазу, дипептидазу, активатор плазминогена, кислые гидролазы, фактор хемотаксиса эозинофилов (ECF), фактор хемотаксиса нейтрофилов (NCF). Основной компонент гранул — отрицательно заряженный сульфатированный гликозаминогликан гепарин, синтезируемый и запасаемый исключительно тучными клетками. Секретируемый клеткой гепарин связывает циркулирующий в крови антитромбин III, резко усиливая его противосвёртывающую активность. Гистамин вызывает сокращение ГМК, гиперсекрецию слизи, увеличение проницаемости сосудов и развитие отёка. Триптаза способствует расщеплению фибриногена, конверсии компонента комплемента C3 в анафилатоксин C3a, активации коллагеназы, деградации фибронектина. Триптаза, химаза, карбоксипептидаза B, другие протеазы и кислые гидролазы, выделяясь из дегранулирующей клетки, вызывают разрушение тканевого матрикса. При активации тучных клеток (наряду с секрецией содержимого гранул) образуются метаболиты арахидоновой кислоты — ПГ, тромбоксан $ТХА_2$ и лейкотриены. Эти медиаторы обладают вазо- и бронхоактивными свойствами. Из мембранных фосфолипидов также образуется фактор активации тромбоцитов (PAF), относящийся к наиболее сильным спазмогенам.

- ✧ **Функции**. Тучные клетки участвуют в воспалительных и аллергических реакциях.
- ✧ **Дегрануляция**. Аг-связывающие Fab-фрагменты молекулы IgE специфически реагируют с Аг, попавшим в организм. Сформированный иммунный комплекс взаимодействует с рецепторами Fc-фрагментов IgE, встроенных в клеточную мембрану тучной клетки. Это взаимодействие и является сигналом к дегрануляции с высвобождением гистамина и других биологически активных веществ и развёртыванием острой аллергической реакции, проявляющейся резким расширением просвета венул и увеличением проницаемости их стенки (развивается отёк). Одновременно усиливается секреторная активность клеток и просвет воздухоносных путей заполняется слизью, а также происходит сокращение ГМК стенки воздухоносных путей и уменьшение их просвета. Подобную картину можно наблюдать при аллергических реакциях (например, при бронхиальной астме, аллергическом рините, крапивнице).

Метаболические функции лёгких

В лёгких метаболизирует ряд биологически активных веществ.

- **Ангиотензины**. Декапептид ангиотензин I (обладает слабой сосудосуживающей активностью) конвертируется в мощный вазоконстриктор — октапептид ангиотензин II. Конверсию катализирует ангиотензинпревращающий фермент эндотелиальных клеток капилляров альвеол.
- **Инактивация**. Многие биологически активные вещества частично или полностью инактивируются в лёгких. Так, брадикинин инактивируется на 80% при помощи ангиотензинпревращающего фермента. С помощью соответствующих ферментов в лёгких инактивируются $ПгЕ_1$, $ПгЕ_2$, $ПгF_{2\alpha}$ (но не $ПгА_1$, $ПгА_2$, $ПгI_2$), лейкотриены, серотонин и норадреналин. В лёгких инактивируется также серотонин, но не ферментативно, а путём выведения из крови.
- **Производные арахидоновой кислоты**. Некоторые вазоактивные и бронхоактивные вещества метаболизируют в лёгких и могут освобождаться в кровоток. Наиболее важными среди них являются метаболиты арахидоновой кислоты: лейкотриены, вызывающие сужение воздухоносных путей и участвующие в

воспалительных реакциях, и Пг (мощные вазоконстрикторы или вазодилататоры).

Обобщение главы

Основной функцией лёгких является обмен газов, включающий ряд этапов: вентиляцию, поступление газа, кровоток, сопряжение кровотока и потока воздуха и транспорт газа.

Альвеолярно-капиллярная мембрана образует огромную поверхность взаимодействия газа и крови для диффузии кислорода и диоксида углерода.

Движение воздуха в лёгкие и из них связано с альвеолярным давлением.

Отрицательное альвеолярное давление создаёт движение воздуха внутрь лёгких во время вдоха, а положительное альвеолярное давление — из лёгких во время выдоха.

Альвеолярная вентиляция — количество свежего воздуха, поступающего в альвеолы и регулирующего уровень диоксида углерода в крови.

Податливость является мерой растяжимости лёгких.

Сурфактант и межальвеолярное взаимодействие поддерживают устойчивость альвеол.

Турбулентность воздухопотока существенно влияет на сопротивление воздухопроводящих путей.

Работа дыхания требуется для растяжения лёгких и для того, чтобы преодолеть сопротивление воздухопроводящих путей.

Лёгочное кровообращение является системой высокого потока, низкого сопротивления и низкого давления.

Первичной причиной, вызывающей уменьшение лёгочного сосудистого сопротивления при увеличении сердечного выброса, является одномоментное раскрытие (вербовка) лёгочных капилляров.

Гравитация вызывает региональные различия в вентиляционно-перфузионных соотношениях в лёгких.

Лёгочная вентиляция контролируется положительными и отрицательными системами обратной связи автоматически в зависимости от потребления кислорода и кислотно-щёлочного баланса и произвольно путём координации активности.

Нормальное содержание газов в артериальной крови поддерживается на стабильном уровне, а работа дыхания минимальна,

несмотря на изменение активности, колебания во внешней среде и в лёгочной функции.

Основной дыхательный ритм генерируется нейронами в мозговом стволе и может модифицироваться дыхательными рефлексами.

Частота и глубина дыхания в конечном счёте регулируются нервными окончаниями блуждающего нерва, чувствительными к растяжению лёгких.

Вегетативные нервы и афферентные волокна блуждающего нерва обеспечивают локальный контроль воздухопроводящей функции.

Pco_2 артериальной крови — наиболее важный фактор, определяющий характер дыхания у человека в состоянии покоя.

Центральные хеморецепторы реагируют только на изменения Pco_2 в артериальной крови; периферические хеморецепторы определяют изменения Po_2, Pco_2 и pH в артериальной крови.

Глава 26

ФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕК И МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Почки (рис. 26-1) выполняют три основные группы функций: мочеобразовательную, гомеостатическую и эндокринную.

- **Мочеобразовательная функция**. Почки экскретируют из организма конечные продукты обмена, посторонние вещества и избыточные соединения. Оттекающие ежесуточно от почек 1,5 л вторичной мочи через мочеотводящие пути выводятся из организма (см. рис. 26-1). Именно по отношению к мочеобразовательной функции (точнее, по отношению ко вторичной, или дефинитивной, моче) применяют термин «экскреция».

Почки выполняют много важных функций

- Регулируют осмотическое давление (осмоляльность) жидкостей организма.
- Регулируют концентрацию большого количества ионов в плазме крови, включая Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}, Cl^-, бикарбонаты, фосфаты и сульфаты.
- Играют исключительную роль в кислотно-щелочном равновесии, экскретируя H^+, когда имеется избыток кислот, или HCO_3^-, когда много оснований.
- Регулируют объём экстраклеточной жидкости, контролируя экскрецию воды и натрия.
- Помогают регулировать артериальное кровяное давление, подстраивая экскрецию Na^+ и выделяя различные вещества (например, ренин), которые могут влиять на АД.
- Удаляют конечные продукты метаболизма, включая мочевину, мочевую кислоту и креатинин.
- Удаляют многие вещества (например, пенициллин), а также чужеродные или токсичные соединения.
- Являются местом выработки ряда гормонов, включая эритропоэтин и 1,25-дигидрооксивитамин D_3.

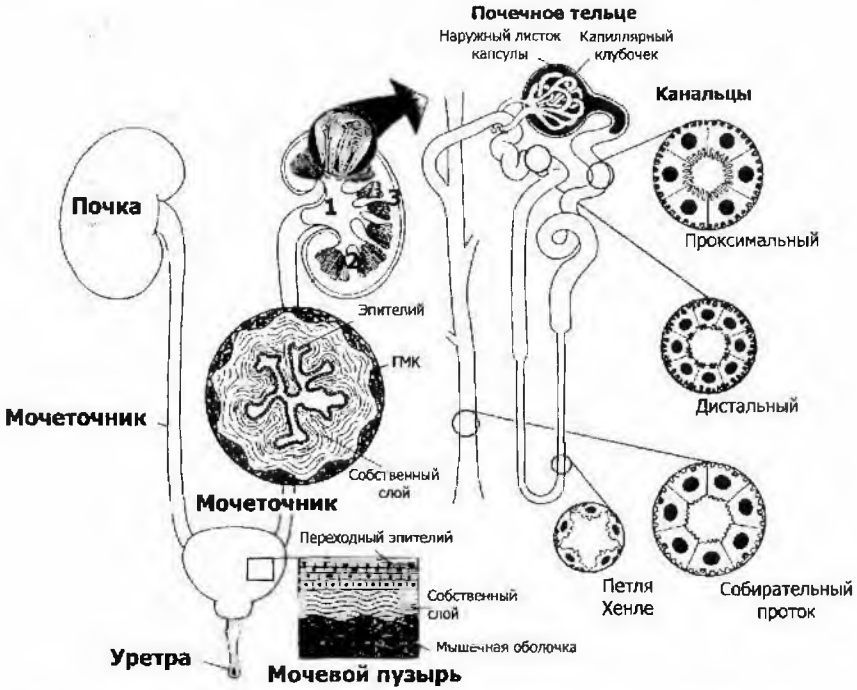


Рис. 26-1. Мочевыделительная система. *Слева*: почки, мочеточники, мочевой пузырь, мочеиспускательный канал (уретра). В составе правой почки: 1 — почечная лоханка, 2 — мозговое вещество почки, 3 — корковое вещество почки. *Справа*: в составе почечного тельца — капиллярный клубочек (кровь в клубочек вливается из приносящей артериолы, оттекает по выносящей артериоле), наружный листок эпителиальной капсулы Боумена–Шумлянского [внутренний листок эпителиальной капсулы представлен подоцитами (не изображены, см. рис. 26-9 и 26-10); кровь из просвета капилляров фильтруется в полость эпителиальной капсулы, фильтрат — первичная моча], канальцы нефрона и собирательные трубочки — почечные канальцы, по которым от почечного тельца оттекает первичная моча. В канальцах происходят реабсорбция и секреция, в результате образуется окончательная (вторичная) моча, поступающая в почечную лоханку [16].

- Расщепляют некоторые полипептидные гормоны, включая инсулин, глюкагон и паратиреоидный гормон.
- Синтезируют аммиак, участвующий в КЩР.
- Синтезируют вещества, воздействующие на почечный кровоток и экскрецию Na^+, включая дериваты арахидоновой кисло-

ты (простагландины, тромбоксан А2) и калликреин (протеолитический фермент, участвующий в синтезе кининов).

Фильтрация, реабсорбция, секреция и внутрипочечный метаболизм

Мочевыделительная и гомеостатическая функции почек — результат четырёх сопряжённых и последовательных процессов: фильтрации, канальцевого транспорта (реабсорбция и секреция), а также внутрипочечного метаболизма. Эти базовые процессы развёртываются между кровеносными капиллярами почек и просветом почечных канальцев.

- **Клубочковая фильтрация** (ультрафильтрация, рис. 26-2) происходит в почечных тельцах из просвета капилляров клубочка (первичная капиллярная сеть) в просвет эпителиальной капсулы и обусловливает образование первичной мочи. Каждые сутки обе почки взрослого человека образуют около 180 л первичной мочи.
- **Канальцевая реабсорбция** (рис. 26-2, 26-4) происходит из просвета почечных канальцев в интерстиций и далее в просвет кровеносных капилляров вторичной капиллярной сети (перитубулярные капилляры). Суточный объём реабсорбции равен примерно 179 л.
- **Канальцевая секреция.** Эпителиальные клетки почечных канальцев выделяют в ультрафильтрат ряд химических соединений, поступающих из внеклеточного вещества и перитубулярных капилляров или образующихся в самих эпителиальных клетках канальцев.

Почечный кровоток

- **Ток крови**. Через почечные артерии при каждом сокращении сердца почки получают не менее 20% сердечного выброса, т.е. около 1200 мл крови в минуту (350 мл/мин на 100 г почечной паренхимы — почти в семь раз больше, чем мозг — 50 мл/мин на 100 г ткани мозга).
- **Почечный ток плазмы крови** (именно плазма крови после клубочковой фильтрации образует первичную мочу) составляет примерно 600–700 мл/мин (при значении Ht — гематокрита — 0,4):

$$\text{Почечный ток плазмы крови} = (1 - \text{Ht}) \times (\text{почечный кровоток})$$

$$600\text{–}700 \text{ мл/мин} = 0{,}4 \times 1000 \text{ мл/мин}.$$

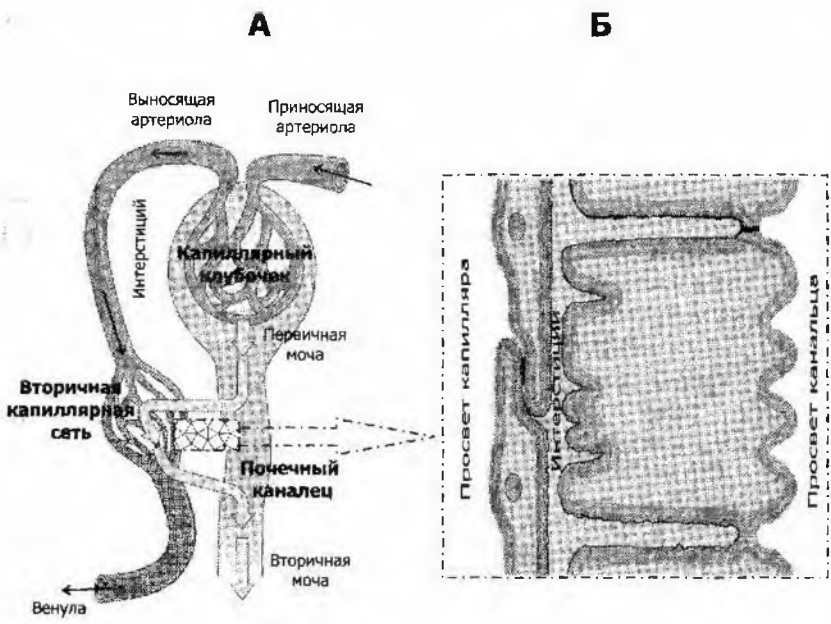


Рис. 26-2. Пути фильтрации, реабсорбции и секреции. А — капиллярный клубочек почечного тельца (первичная капиллярная сеть) перфузируется артериальной кровью из приносящих артериол. После фильтрации кровь оттекает от почечного тельца по выносящей артериоле. В интерстиции (между канальцами) выносящая артериола образует вторичную капиллярную сеть (перитубулярные капилляры), питающую паренхиму органа. В перитубулярные капилляры из просвета канальцев осуществляется реабсорбция, а из просвета капилляров в просвет канальцев — секреция. В результате из ультрафильтрата (первичная моча) образуется дефинитивная моча. Выделенный прямоугольником участок схематически представлен на рис. Б.

- **Первичная капиллярная сеть**. От междольковых артерий параллельно поверхности органа ответвляются короткие приносящие (внутридольковые) артериолы; они распадаются на капилляры, формирующие клубочек в составе почечного тельца, — первичная капиллярная сеть (рис. 26-2, А). Клубочки первичной капиллярной сети входят в состав почечных телец, в которых происходят фильтрация плазмы и образование клубочкового фильтрата (ультрафильтрата, первичной мочи). Выносящая артериола собирает кровь из капилляров клубочка.

✧ Оттекающая от почечных телец кровь — артериальная: в выносящей артериоле содержание кислорода лишь примерно на 7% ниже, чем в приносящей артериоле.

✧ В просвете капилляров первичной капиллярной сети гидростатическое давление составляет примерно 70 мм рт.ст. (вне капилляров, т.е. в полости эпителиальной капсулы — 20 мм рт.ст.), онкотическое — около 30 мм рт.ст.

✧ Фильтрация в почечных тельцах (см. рис. 26-2) происходит из просвета капилляров первичной капиллярной сети в полость капсулы Боумена–Шумлянского, движущая сила — **Эффективное фильтрационное давление**:

(Гидростатическое давление) — (Онкотическое давление) — (Давление в полости эпителиальной капсулы)
= (70 мм рт.ст.) — (30 мм рт.ст.) — (20 мм рт.ст.)
≈ **20 мм рт.ст.**

• **Вторичная капиллярная сеть.** В капилляры вторичной сети кровь поступает из первичной капиллярной сети через выносящие артериолы. Эти артериолы переходят в прямые артериальные сосуды, спускающиеся в мозговое вещество, образующие вторичную капиллярную сеть (перитубулярные капилляры) и направляющиеся в виде прямых венозных сосудов к корковому веществу. Эти сосуды (и артериальные, и венозные) проходят параллельно канальцам нефронов (канальцы петли Генле) и собирательным трубочкам, отчего и получили название *vasa rectae*. Капилляры перитубулярной сети располагаются в непосредственной близости от канальцев нефронов; в эти капилляры реабсорбируются вещества из просвета канальцев (см. рис. 26-2, 26-4). Из вторичной капиллярной сети также питаются ткани почки. Капилляры мозгового вещества переходят в прямые венулы, впадающие в луговые вены.

✧ Значительное содержание кислорода в капиллярах вторичной капиллярной сети эффективно обеспечивает активную реабсорбцию (см. рис. 26-2, 26-4) из просвета канальцев в просвет кровеносных капилляров. Кислород необходим главным образом для того, чтобы обеспечить работу Na^+-, K^+-АТФазы, вмонтированной в плазматическую мембрану эпителиальных клеток почечных канальцев.

✧ Реабсорбцию поддерживает возросшее в результате фильтрации (по сравнению с капиллярами *первичной* капилляр-

ной сети) онкотическое давление в капиллярах *вторичной* капиллярной сети.

Итак, первичная капиллярная сеть, расположенная между артериолами, характеризуется высоким гидростатическим внутрикапиллярным давлением и теряет в результате фильтрации не менее 10% объёма крови и до 20% объёма плазмы. Вторичная капиллярная сеть имеет низкое гидростатическое внутрикапиллярное давление, способствующее эффективной реабсорбции из почечных канальцев (см. подробнее на рис. 26-4, Б). Таким образом, *вся поступающая в почку артериальная кровь сначала перфузирует капилляры первичной капиллярной сети и лишь затем артериальная кровь поступает в капилляры вторичной капиллярной сети.*

Кровоток в корковом веществе почки выше, чем в мозговом. В коре почки кровоток в среднем составляет 4–5 мл/мин на 1 г ткани, что способствует высокой скорости фильтрации в клубочках. В наружной части мозгового слоя кровоток составляет 0,7–1 мл/мин и 0,2–0,25 мл/мин во внутреннем слое. Относительно низкий кровоток в мозговом слое помогает поддерживать гиперосмолярную среду в этом регионе почки.

Паренхима почки

Паренхима каждой почки, подразделяемая на корковое и мозговое вещество, состоит из 0,8–1,2 млн функциональных структурных единиц — нефронов, а также из множества собирательных трубочек коркового и собирательных протоков мозгового вещества. В совокупности все трубочки почки (канальцы нефрона, собирательные трубочки и протоки) именуются почечными канальцами.

- **Нефрон** — эпителиальная трубка, начинающаяся от почечного тельца и впадающая в собирательную трубку. Стенка нефрона построена из однослойного эпителия, клетки которого (в зависимости от выполняемой функции) различны в разных отделах нефрона (рис. 26-5, А). По длине нефрона (рис. 26-3) различают проксимальный каналец (извитой и прямой) → тонкий каналец петли Генле → восходящую (толстая) часть петли Генле (эту часть называют также прямым дистальным канальцем) → извитой дистальный каналец. Дистальный прямой каналец (толстая часть петли Генле) возвращается к собственному почечному тельцу и контактирует с ним. Извитой дистальный каналец через связующий отдел впадает в собирательную трубочку, которая, в свою очередь, поступает в

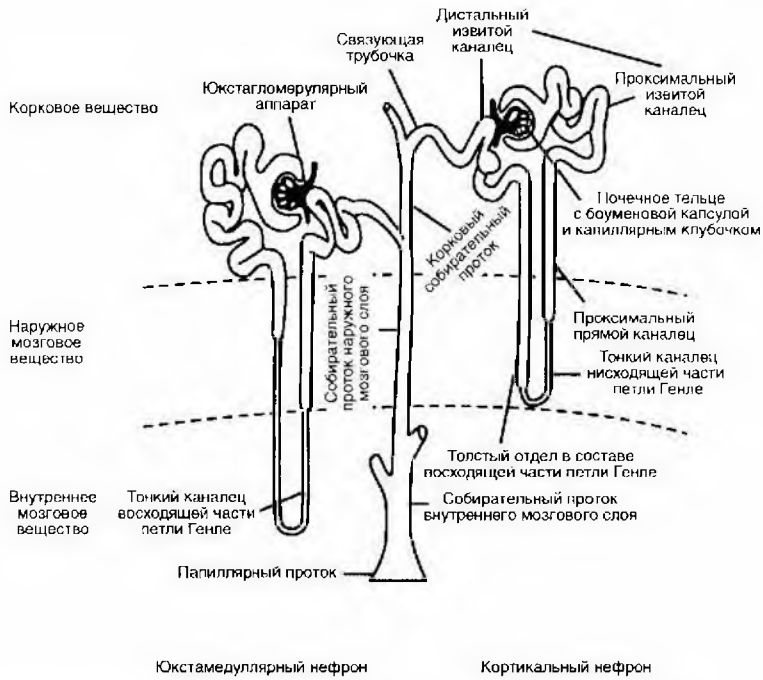


Рис. 26-3. Компоненты нефрона и системы собирательных протоков.

собирательные протоки. Разные отделы нефрона расположены либо в корковом, либо в мозговом веществе.

- **Типы нефронов**. Различают два основных типа нефронов (см. рис. 26-3) — кортикальные (все отделы нефрона расположены в корковом веществе, 85% всех нефронов — кортикальные) и юкстамедуллярные (петля Генле этих нефронов глубоко проникает в мозговое вещество почки).
- **Отделы почечных канальцев**. В нефроне различают несколько отделов (см. рис. 26-3): капсулу почечного тельца, окружающую капиллярный клубочек; проксимальный извитой и проксимальный прямой канальцы, тонкий каналец (в составе нисходящей и восходящей частей петли Генле); толстый отдел в составе восходящей части петли Генле (дистальный прямой каналец), дистальный извитой каналец, а также связующий отдел (соединяет дистальный отдел нефрона с собирательной

трубочкой). Собирательные трубки, сливаясь, образуют собирательные протоки. Характерная особенность всех почечных канальцев состоит в том, что между соседними клетками всегда существуют диффузионные барьеры в виде полосок плотных контактов, окружающих верхушечные части клеток. Количество таких полосок плотных контактов увеличивается по мере продвижения по почечным канальцам, соответственно *увеличивается* электрическое сопротивление пласта эпителия, но *уменьшается* его проницаемость.

- **Проксимальный каналец** подразделяют на извитой и прямой отделы. Именно в проксимальном отделе нефрона происходит основной объём реабсорбции (рис. 26-4). В связи с этим обстоятельством клетки канальца имеют ряд особенностей, значительно увеличивающих площадь реабсорбции. Интенсивность реабсорбции постепенно уменьшается по мере продвижения первичной мочи по канальцу, соответственно уменьшается количество приспособлений, увеличивающих поверхность клеток, а также митохондрий, необходимых для обеспечения транспортных процессов. По этой причине с функциональной точки зрения (интенсивность реабсорбции) проксимальный каналец подразделяют на последовательные сегменты — S1, S2 и S3. Между соседними клетками встречаются щелевые контакты. Основная функция проксимального канальца — осмос воды, реабсорбция NaCl, $NaHCO_3$, глюкозы, аминокислот, Ca^{2+}, HPO_4^{2-}, SO_4^{2-}, HCO_3^-, а также секреция NH_4^+ и некоторых органических катионов и анионов.
- **Тонкий каналец петли Генле** состоит из плоских эпителиальных клеток, что существенно уменьшает диффузионный путь для воды. Длина тонкого канальца невелика в кортикальных, но значительна в юкстамедуллярных нефронах. Эти последние (точнее, их петля Генле), составляя всего 15% от общего количества нефронов, крайне важны для концентрирования или разведения мочи. Клетки петли Генле перекачивают NaCl из просвета канальцев в интерстиций, который в результате становится гипертоничным, формируя в мозговом веществе осмотический градиент между корой и почечными сосочками, что имеет решающее значение для осмотической диффузии воды между почечными канальцами и интерстицием.

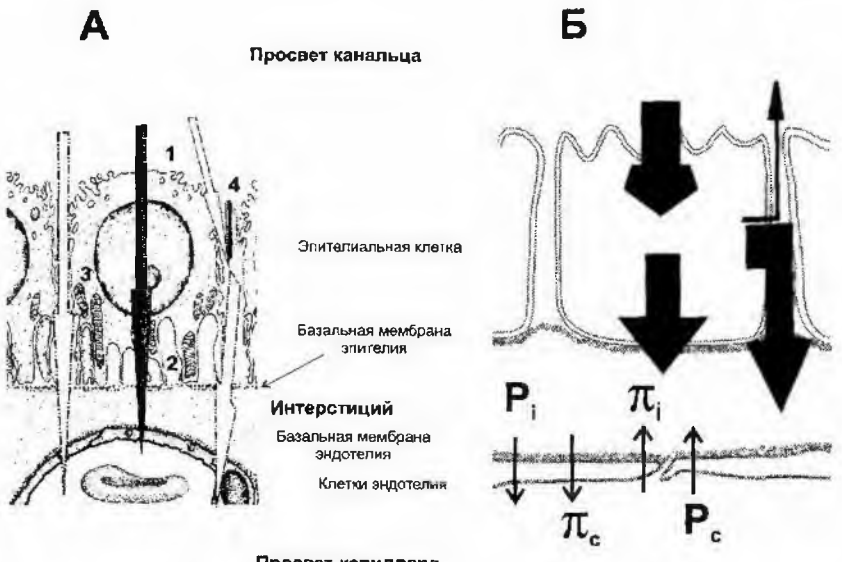


Рис. 26-4. Реабсорбция в проксимальном канальце. *Сверху вниз* просвет канальца, кубические клетки стенки канальца, интерстиций, перитубулярный капилляр. Стрелки указывают направление и пути перемещения ионов и молекул. А: сплошная — трансклеточный перенос, прерывистая — параселлюлярный перенос, прерывистые стрелки — комбинированный вариант переноса (подробнее см. в разделе «Трансклеточная проницаемость» гл. 4, в том числе рис. 4-9). 1 — микроворсинки на поверхности эпителиальной клетки, 2 — глубокие впячивания в базальной части эпителиальных клеток, а также переплетающиеся между собой отростки боковых поверхностей соседних клеток значительно увеличивают поверхность реабсорбции, 3 — митохондрии в базальной и латеральной части эпителиальных клеток необходимы, чтобы обеспечить энергопотребности при реабсорбции, 4 — плотные контакты между клетками канальца перекрывают неспецифические пути диффузии. В верхушечной части клеток в значительном числе находятся содержащие белок эндоцитозные пузырьки, а также лизосомы; Б — в верхней части (эпителиальная клетка) сплошными стрелками показаны трансклеточный, параселлюлярный и комбинированный пути переноса. Обратите внимание на направленную кверху (в просвет канальца) тонкую стрелку («утечка» ионов из межклеточного пространства в просвет канальца). В нижней половине рисунка представлены движущие силы транспорта через стенку перитубулярного кровеносного капилляра (параметры: P — гидростатическое давление, π — онкотическое давление; индексы: i — интерстиций, c — капилляр).

- ✧ **Толстый отдел петли Генле**. Эпителиальные клетки имеют кубическую форму, сильные впячивания плазмолеммы по базальной и латеральной поверхности клеток, что значительно увеличивает поверхность обмена. Это обстоятельство в сочетании с встроенными в плазмолемму клеток характерными трансмембранными переносчиками (см. ниже) весьма важно для формирования гиперосмотической среды. Стенка канальца непроницаема для мочевины и воды.
- ✧ **Дистальный каналец** начинается от плотного пятна (здесь происходит регистрация параметров канальцевой жидкости, подробнее см. ниже) и по своей структуре напоминает клетки толстого отдела петли Генле.
- ✧ **Связующий отдел и собирательные трубочки**. Их стенка состоит из главных и вставочных клеток. Клетки связующего отдела синтезируют и секретируют калликреин.
  - ✦ **Главные клетки** несут на свободной поверхности реснички. Их основная функция — реабсорбция Na^+ и Cl^- и секреция K^+.
  - ✦ **Вставочные клетки** подразделяются на подтипы А (α) и В (β). Эти клетки реабсорбируют K^+. Кроме того, α-клетки секретируют H^+, а β-клетки — HCO_3^-.
- ✧ **Собирательные протоки**. По мере увеличения калибра протоков эпителий становится высоким цилиндрическим, а количество вставочных клеток уменьшается. Собирательные протоки (как и собирательные трубочки) принимают участие в транспорте электролитов, а также под влиянием альдостерона и АДГ — в транспорте воды и мочевины.

Оценка экскреторной функции почек

Для клинической оценки экскреторной функции почек, складывающейся из клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и канальцевой секреции, применяют методы визуализации и измерение почечного клиренса (от англ. *clearance* — очищение).

Клиренс

Клиренс вещества X (C_X) — параметр, характеризующий выведение почками (экскрецию) из организма вещества X. Клиренс выражают в объёмных единицах за единицу времени (например, в мл/мин). Другими словами, клиренс вещества X — скорость его

экскреции, отнесённая к виртуальному объёму крови, *полностью* очищенной от вещества X.

- Для разных веществ значение клиренса (C_X) различно. Так, для глюкозы, в норме не экскретируемой, C_X равно 0. В то же время для парааминогиппурата, полностью удаляемого из крови, значение C_X составляет 700 мл/мин, т.е. равно току плазмы крови через почку.
- **Клиренс инулина**. Некоторые вещества (например, инулин — полимер фруктозы, M_r 5000), как и парааминогиппурат, свободно фильтруются, но не реабсорбируются и не секретируются в канальцах. Такие вещества являются хорошим маркёром важного параметра мочевыделительной функции почек — скорости клубочковой фильтрации.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), — объём плазмы крови, фильтруемой в единицу времени из крови в полость капсулы Боумена–Шумлянского ($P_X \times$ СКФ).

- Для оценки почечного клиренса и СКФ применяют инулин, креатинин, маннитол, ^{125}I-йоталамат, ^{57}Co- или ^{58}Co-цианокобаламин, ^{51}Cr-этилендиаминтетрауксусную кислоту. Все эти маркёры экзогенны и требуют (в отличие от креатинина) их введения в сосудистое русло обследуемого.

Экскреция

Экскреторную функцию почки по отношению к веществу X ($U_X \times V$ — скорость экскреции вещества X с мочой) определяют три фактора: скорости клубочковой фильтрации (СКФ), канальцевых реабсорбции и секреции. Эти процессы в общем виде можно записать следующим образом:

Экскреция = Фильтрация — Реабсорбция + Секреция.

- **Экскретируемая фракция** вещества X — полезный показатель, помогающий оценить функциональное состояние почек: отношение скорости экскреции вещества X ($U_X \times V$) к объёму клубочковой фильтрации ($P_X \times$ СКФ).

ФИЛЬТРАЦИЯ

Через фильтрационный барьер почечного тельца (рис. 26-5, см. также рис. 26-2) происходит фильтрация плазмы и образование первичной мочи (ультрафильтрата, или клубочкового фильтрата).

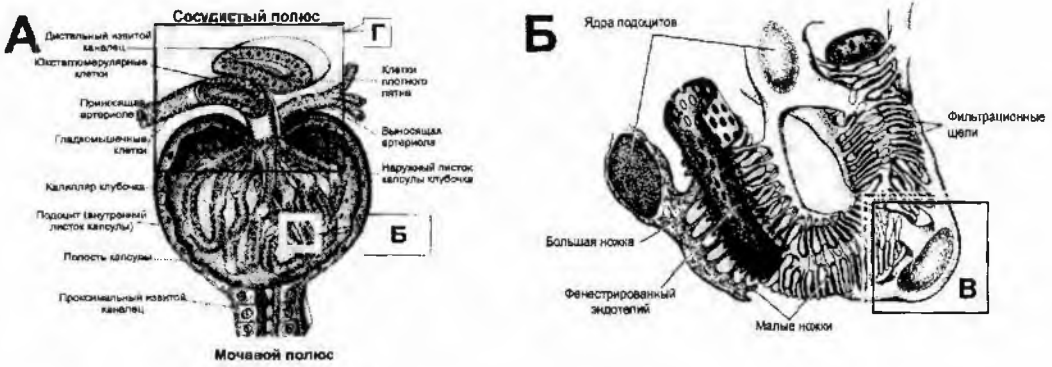


Рис. 26-5. Почечное тельце, фильтрационный барьер и околоклубочный комплекс [11]. А — почечное тельце состоит из капиллярного клубочка (примерно 50 капиллярных петель) и эпителиальной капсулы. Область, где в тельце входит приносящая и выходит выносящая артериола, называют сосудистым полюсом; область отхождения проксимального извитого канальца нефрона — мочевой полюс тельца. *Эпителиальная капсула* состоит из двух листков: наружного (париетальный) и внутреннего (висцеральный). Между листками имеется полость, куда из просвета кровеносных капилляров поступает клубочковый фильтрат. Полость капсулы открывается в проксимальный извитый каналец. Наружный листок капсулы, состоящий из однослойного плоского эпителия, ограничивает капсулярное пространство снаружи. Клетки внутреннего листка капсулы (подоциты) прикреплены к наружной поверхности капилляров клубочка и вместе с эндотелием и базальной мембраной, общей для капилляра и подоцитов, участвуют в процессе фильтрации. К сосудистому полюсу подходит дистальный извитый каналец того же самого нефрона, что начинается на мочевом полюсе почечного тельца. Видоизменённые клетки этого отдела нефрона (плотное пятно) вместе с видоизменёнными клетками приносящей артериолы (юкстагломерулярные клетки) образуют так называемый *околоклубочковый комплекс*. В состав почечного тельца и околоклубочкового комплекса также входят *мезангиальные клетки*, расположенные между капиллярными петлями клубочка; Б — подоциты — видоизменённые эпителиальные клетки внутреннего листка капсулы. Они образуют большие ножки, от которых отходят многочисленные нитевидные малые ножки. *Эндотелиальные клетки* капилляров клубочка имеют многочисленные фенестры. Между внутренним листком капсулы и эндотелием капилляров формируется общая (трёхслойная) *базальная мембрана*.

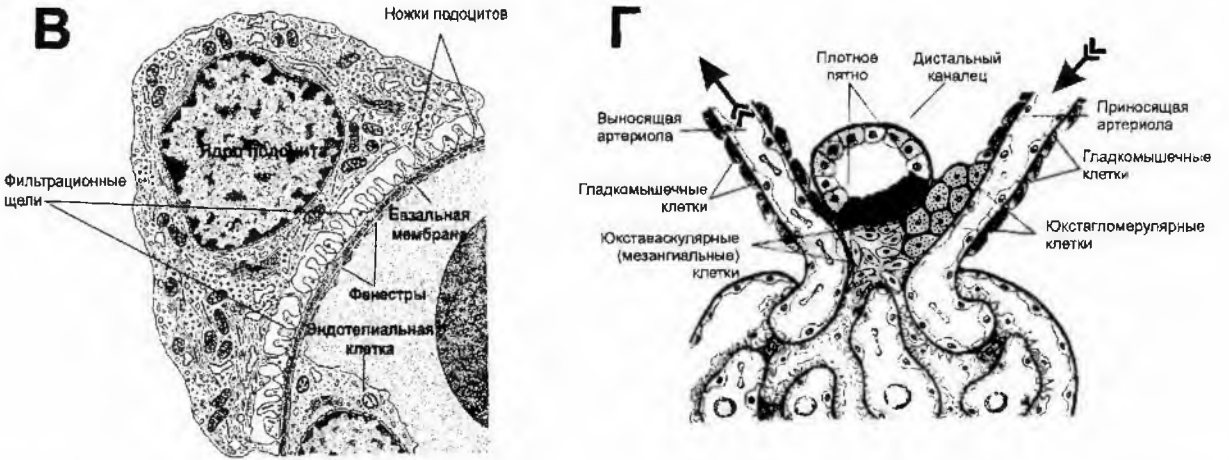


Рис. 26-5. *Окончание.* В — фильтрационные щели. Малые ножки подоцитов прикрепляются к базальной мембране. Между ножками подоцитов имеются узкие (30–40 нм) фильтрационные щели. Фильтрация плазмы осуществляется через волокнистую основу базальной мембраны и фильтрационные щели; Г — околоклубочковый комплекс образован тремя типами клеток, расположенных у корня клубочка. Первый тип — юкстагломерулярные (зернистые) клетки — видоизменённые ГМК средней оболочки приносящей артериолы, содержащие гранулы ренина. Второй тип — юкставаскулярные клетки (мезангиальные), расположенные между приносящей и выносящей артериолами. Третий тип — эпителиальные клетки дистального канальца в месте его контакта с корнем клубочка (клетки плотного пятна).

Фильтрационный барьер

Фильтрационный барьер (рис. 26-5, Б, В) состоит из эндотелия капилляров, базальной мембраны и фильтрационных щелей между ножками подоцитов.

- **Эндотелиальные клетки капилляров** максимально уплощены, за исключением области, содержащей ядро. Уплощённая часть клетки содержит не затянутые диафрагмой фенестры (овальные окна) полигональной формы диаметром 70 нм, суммарно занимающие примерно 30% всей поверхности эндотелия. В результате плазма крови непосредственно контактирует с базальной мембраной. Таким образом, эндотелиальная часть фильтра задерживает только клеточные элементы, но не плазму крови.
- **Базальная мембрана** толщиной до 300 нм формируется за счёт синтетической активности подоцитов и мезангиальных клеток. Основу базальной мембраны составляет мелкоячеистая сеть, образованная молекулами коллагена типа IV, ламинина и связывающего их сульфатированного гликопротеина энтактина. Отрицательно заряженные цепи гепарансульфата, входящие в состав протеогликанов базальной мембраны, препятствуют прохождению сквозь неё анионов, в том числе и анионных белков плазмы. Вещества с M_r <1 кД проходят через базальную мембрану свободно, <10 кД — в ограниченном количестве, а >50 кД — в ничтожных количествах.
- **Фильтрационные щели** образованы лабиринтом щелевидных пространств между малыми ножками подоцитов. Фильтрационные щели имеют ширину около 25 нм и затянуты щелевыми диафрагмами (сеть с ячейками размерами 4—14 нм). Щелевые диафрагмы содержат отрицательно заряженные гликопротеины, белок нефрин, а в участках соединения диафрагм с плазмолеммой ножек подоцитов содержится белок плотных контактов. Ножки подоцитов (за счёт актиновых микрофиламентов) в широких пределах изменяют свою толщину, что неизбежно сказывается на ширине фильтрационных щелей.

Параметры фильтрации

Клубочковую фильтрацию характеризуют различные параметры: объём фильтрата, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), эффективное фильтрационное давление, показатель фильтруемо-

сти, разности осмотического давления между просветом капилляра и полостью эпителиальной капсулы, характер фильтруемых ионов и молекул.

- **Объём** первичной мочи (отфильтрованной плазмы крови) составляет 10% объёма крови (20% объёма плазмы), протекающей по капиллярам клубочка (для взрослого человека 10% от 1800 л крови в сутки = 180 л ультрафильтрата в сутки, или 125 мл/мин).
- **СКФ** определяют из уравнения:

$$СКФ = K_f \times P_{UF},$$

где K_f — коэффициент фильтрации, а P_{UF} — эффективное фильтрационное давление.

✧ **Коэффициент фильтрации** (K_f) зависит от гидравлической проводимости клубочковых капилляров и площади фильтрации. При СКФ 125 мл/мин и P_{UF} 10 мм рт.ст. величина K_f составляет примерно 12,5 мл/мин/мм рт.ст. (на 100 г массы почки — 4,2 мл/мин/мм рт.ст., что минимум в 200 раз больше, чем K_f в любой другой ткани.

✦ Увеличение значения K_f *повышает* СКФ.

✦ Уменьшение значения K_f *понижает* СКФ.

✧ **Эффективное фильтрационное давление** (P_{UF}, силы Старлинга, или движущая сила фильтрации):

$$P_{UF} = (P_{GS} - P_{BS}) - (\pi_{GS} - \pi_{BS}),$$

где P_{GC} — гидростатическое давление в просвете клубочковых капилляров (в норме составляет около 50 мм рт.ст. и не изменяется по длине капилляра), P_{BS} — гидростатическое давление в полости капсулы Боумена–Шумлянского (в норме около 10 мм рт.ст.), π_{GC} — онкотическое давление крови в просвете клубочковых капилляров (в начале каждого клубочкового капилляра в норме около 25 мм рт.ст., но постепенно увеличивается, достигая к концу капилляра 30 мм рт.ст.), а π_{BS} — онкотическое давление фильтрата в полости капсулы Боумена–Шумлянского (в норме величина этого давления пренебрежимо мала).

Показатель фильтруемости (UF_x/P_x) — отношение концентрации вещества X в ультрафильтрате к концентрации вещества X в плазме крови — зависит от молекулярной массы и эффективного молекулярного радиуса вещества X.

- ✧ $UF_X/P_X \leq 1$. Вещества с малой молекулярной массой (<5,5 кД) и небольшим эффективным молекулярным радиусом (вода, мочевина, глюкоза, инулин), как правило, имеют в фильтрате ту же концентрацию, что и в плазме крови.
- ✧ $UF_X/P_X < 1$. С увеличением молекулярной массы веществ их концентрация в фильтрате прогрессивно уменьшается (например, в ультрафильтрате обнаруживаются лишь следы сывороточного альбумина). Тем не менее показатель фильтруемости для лизоцима, миоглобина, лактоглобулина и массы других белков с молекулярной массой менее 30 кД достаточен для появления в фильтрате ощутимых их количеств.

• **Электрический заряд**. Поскольку ячейки сети в базальной мембране и фильтрационные щели несут отрицательный заряд, это обстоятельство ограничивает фильтрацию анионов и способствует фильтрации катионов. Однако при этом существенное значение имеют величины молекулярной массы и радиуса заряженных веществ.

Состав клубочкового фильтрата. В результате фильтрации состав первичной мочи оказывается близким к составу плазмы, но в ультрафильтрате нет клеточных элементов крови и относительно мало белка. В частности, в первичной моче отсутствуют макромолекулы, эффективный радиус которых превышает 4 нм.

Регуляция почечного кровотока и фильтрации

Имеющие чрезвычайно важное значение для адекватного выполнения функций почек параметры почечного кровотока и фильтрации находятся под жёстким контролем. Известно несколько механизмов, контролирующих кровоток и фильтрацию: авторегуляция в виде канальцево-клубочковой обратной связи и эффекты (сосудосуживающие и сосудорасширяющие) множества сосудистоактивных веществ.

Авторегуляция

Под авторегуляцией понимают не зависящее от нервных и гормональных влияний свойство кровеносной системы почек стабильно удерживать параметры почечного кровотока (следовательно, и СКФ) при значительных колебаниях системного АД (СКФ практически стабильна при систолическом АД 85–150 мм рт.ст.). Авторегуляцию обеспечивают два сопряжённых механизма — миоген-

ный ответ ГМК приносящих артериол и канальцево-клубочковая обратная связь.

- **Миогенный ответ** заключается в сокращении или расслаблении ГМК, циркулярно ориентированных по отношению к просвету приносящей артериолы, что приводит к вазоконстрикции или вазодилатации кровеносного сосуда соответственно. Повышение системного АД увеличивает просвет приносящих артериол. Это активирует (открывает) чувствительные к растяжению катионные каналы ГМК. Происходит деполяризация плазмолеммы ГМК, Ca^{2+} поступает в цитозоль, и сокращается ГМК. Просвет сосудов уменьшается, увеличивая сопротивление приносящей артериолы. В результате уменьшается СКФ.
- **Канальцево-клубочковая обратная связь** поддерживается структурами околоклубочкового комплекса.
  - ✧ **Околоклубочковый комплекс** (рис. 26-5, Г) расположен у сосудистого полюса почечного тельца и состоит из юкстагломерулярных клеток, ГМК приносящей артериолы и клеток плотного пятна, принадлежащих стенке дистального извитого канальца того же самого нефрона. Такое тесное соседство ГМК и юкстагломерулярных клеток приносящей артериолы с клетками плотного пятна дистального канальца создаёт хорошие предпосылки для осуществления механизма обратной связи, контролирующего перфузию капиллярного клубочка. В ответ на повышение системного АД возрастает фильтрационное давление и СКФ. Прирост СКФ увеличивает содержание Na^+, Cl^- и воды в ультрафильтрате. Клетки плотного пятна регистрируют его и передают соответствующие сигналы к ГМК и юкстагломерулярным клеткам приносящей артериолы.
    - ✦ **Клетки плотного пятна** реагируют на изменение концентрации $[Na^+]$ и $[Cl^-]$ в канальцевой жидкости. Na^+-/K^+-/Cl^--переносчик, расположенный в плазмолемме верхушечной поверхности клеток плотного пятна, при увеличении в просвете канальца $[Na^+]$ и $[Cl^-]$ способствует повышению содержания этих ионов и в цитозоле эпителиальных клеток. В результате открытия катионных каналов плазмолеммы Ca^{2+} поступает в цитозоль. Прирост $[Ca^{2+}]$ в цитозоле стимулирует секрецию из клеток плотного пятна паракринных и аутокринных агентов (см. раз-

дел «Контактная и дистантная регуляция функций» в гл. 4) в виде аденозина, тромбоксана и некоторых других.

- **Гладкомышечные клетки,** выстилающие стенки приносящей артериолы, имеют рецепторы к аденозину, их взаимодействие с выделяющимся из клеток плотного пятна аденозином обусловливает поступление Ca^{2+} в цитозоль, сокращение ГМК, вазоконстрикцию, увеличение сопротивления приносящей артериолы и уменьшение СКФ.
- **Зернистые клетки,** содержащиеся в стенках приносящей артериолы, также получают сигналы от клеток плотного пятна. Основная функция этих клеток — синтез фермента ренина, поступающего в общий кровоток. Субстрат ренина — ангиотензиноген (см. рис. 27-2), дальнейшие превращения которого вызывают появление в крови ангиотензина II — мощного вазоконстриктора, оказывающего и иное воздействие, в том числе и на механизм канальцево-клубочковой обратной связи (см. ниже).
- **Мезангиальные клетки** имеют рецепторы ангиотензина II, атриопептина и вазопрессина. Вазопрессин и ангиотензин II стимулируют сокращение мезангиальных клеток. Поскольку в цитоплазме клеток в большом количестве содержатся микрофиламенты, клетки обладают сократительной активностью и способны уменьшать площадь наружной поверхности стенки капилляров, через которую происходит фильтрация, снижая, таким образом, её уровень.

Сосудисто-активные регуляторы

В регуляции почечного кровотока и СКФ принимает участие множество гормонов и нейромедиаторов: ангиотензин II, норадреналин, адреналин, дофамин, АДГ, атриопептин, эндотелины, Пг, лейкотриены и оксид азота.

ТРАНСПОРТ В ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦАХ

Транспорт через эпителиальные трубочки в общем виде рассмотрен в разделе «Трансклеточная проницаемость» главы 4 и проиллюстрирован на рис. 4-9 и 26-4. В этом разделе разобрано канальцевое (трансэпителиальное) перемещение конкретных веществ, т.е. их **реабсорбция** (из просвета канальцев в интерстиций и далее в околоканальцевые кровеносные капилляры) и **секреция** (из просвета капилляров в интерстиций и далее в просвет канальцев).

Натрий

Из поступающих в организм при сбалансированной диете 120 ммоль Na^+ лишь 15% удаляется через потовые железы и ЖКТ, а 85% экскретируется с мочой. Каждые сутки почки отфильтровывают 25 500 ммоль и реабсорбируют 25 400 ммоль Na^+, что примерно эквивалентно полутора килограммам поваренной соли. Поскольку *вода пассивно перемещается между компартментами вслед за* Na^+ (и сопутствующим Cl^-), ясно, сколь большое значение имеют почки для поддержания объёма жидкостей организма и их осмоляльности.

- **Градиент реабсорбции** (рис. 26-6, А). Реабсорбция Na^+ (также Cl^-) максимальна в проксимальном извитом канальце, постепенно уменьшается в проксимально-дистальном направлении и минимальна в собирательных протоках.
- **Пути и направление транспорта**. Через стенку почечного канальца транспорт Na^+ и Cl^- (как и транспорт других ионов и воды) происходит как трансклеточно (сквозь клетку), так и по околоклеточному (парацеллюлярному) пути (рис. 26-6, Б, В; см. рис. 26-4).
- **Механизмы канальцевого переноса** Na^+ через верхушечную и базолатеральную плазмолемму различны в силу того обстоятельства, что существенно различается внеклеточная (внутриканальцевая и интерстициальная) и внутриклеточная [Na^+]. При реабсорбции Na^+ *пассивно входит в цитозоль* через верхушечную плазмолемму, так как внутриклеточная [Na^+] значительно ниже внутриканальцевой (15 мМ против 142—40 мМ в разных отделах канальцев, см. рис. 26-6, А, Б). В то же время через базолатеральную клеточную мембрану Na^+ *активно выкачивается из клетки*, так как внеклеточная, т.е. интерстиций [Na^+] гораздо выше внутриклеточной (145 мМ против 15 мМ, см. рис. 26-6, Б).
- **Регуляция канальцевого транспорта** Na^+ осуществляется по следующим направлениям: автоматическая коррекция реабсорбции в проксимальных и дистальных канальцах вследствие изменений почечного кровотока (следовательно, фильтрации) и влияние на реабсорбцию в дистальном и отчасти в проксимальном отделе нефрона, а также в петле Генле и особенно в собирательных трубках и протоках гуморальных и нервных

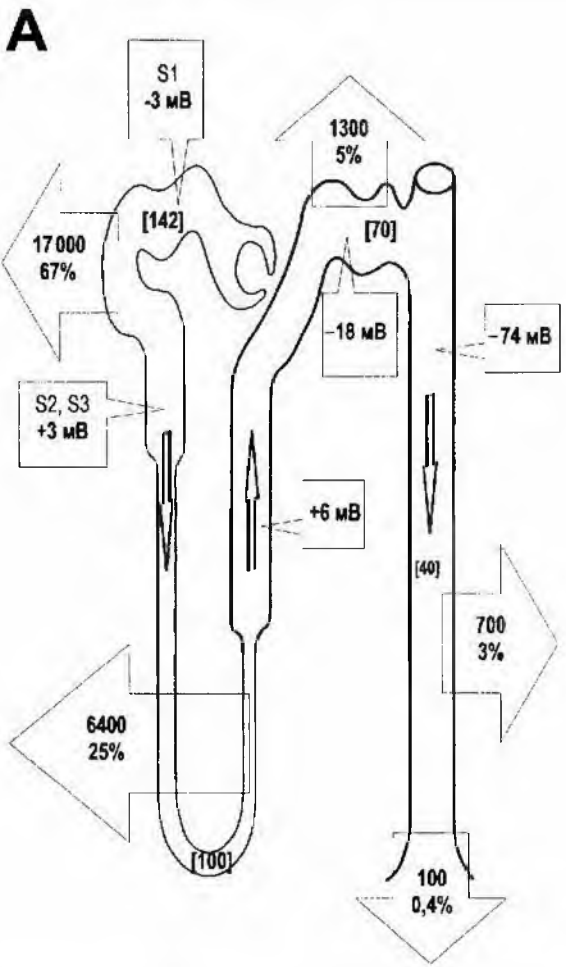


Рис. 26-6. Реабсорбция натрия [2]. А — реабсорбция Na^+ в разных отделах почечных канальцев. Стрелки в просвете канальцев — направление движения фильтрата. Концентрация Na^+ в просвете проксимального извитого канальца, петли Генле, дистального извитого канальца нефрона и в собирательных трубочках и протоках приведена в миллимолях (мМ, в прямых скобках). Количество реабсорбируемого Na^+ в сутки (миллимоль/сут и % от отфильтрованного Na^+) указано внутри стрелок, направленных из просвета канальца. Обозначена также трансэпителиальная разность электрохимического потенциала ($\Delta\mu_{Na}$, мВ).

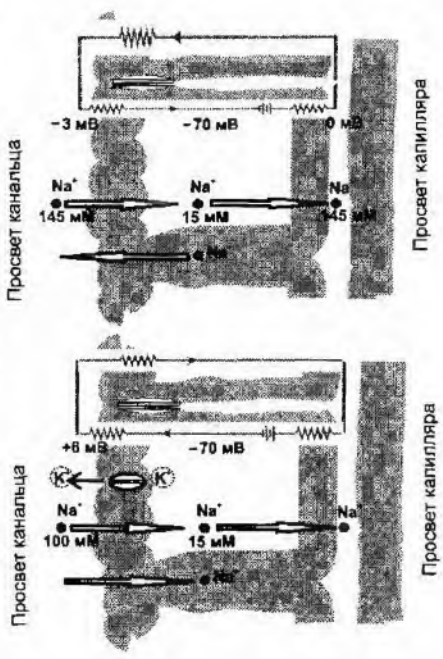


Рис. 26-6. *Окончание.* Б — механизм транспорта Na^+ в проксимальном извитом канальце (сегмент S1). Реабсорбция Na^+ из просвета канальца в интерстиций показана стрелками, направленными слева направо (трансклеточный путь). Na^+ входит в клетку по его концентрационному градиенту (приведены значения концентрация Na^+ в миллимолях), но выходит из клетки в интерстиций против градиента концентрации. В нижней части рисунка показано обратное движение Na^+ по парацеллюлярному пути, частично замкнутому плотными контактами (в верхней части рисунка). В верхней части рисунка дана электрическая схема зарядов в разных частях канальца, из которой следует неизбежность движения катионов в просвет канальца по парацеллюлярному пути; В — механизм реабсорбции Na^+ в толстом отделе петли Генле. Реабсорбция Na^+ из просвета канальца в интерстиций обозначена стрелками, направленными слева направо (трансклеточный путь). Na^+ входит в клетку по его концентрационному градиенту, но выходит из клетки в интерстиций против градиента концентрации. В нижней части рисунка показана реабсорбция Na^+ по парацеллюлярному пути, частично замкнутому плотными контактами (изображены в верхней части рисунка). В верхней части рисунка помещена электрическая схема трансэпителиальной стенки (ср. с рис. 26-9, Б), из которой следует неизбежность движения катионов из просвета канальца по парацеллюлярному пути. Положительный заряд на канальцевой поверхности эпителия зависит от работы множества калиевых каналов, по которым из цитозоля в просвет канальца поступает K^+.

факторов, увеличивающих или уменьшающих канальцевый транспорт Na^+.

- ✧ **Факторы, увеличивающие реабсорбцию Na^+**, т.е. обусловливающие задержку Na^+ и воды в организме: альдостерон, АДГ и влияния симпатического отдела нервной системы.
- ✧ **Факторы уменьшающие реабсорбцию Na^+**, т.е. вызывающие усиление диуреза и потенциально способные привести к потере Na^+ и обезвоживанию организма: атриопептин, Пг, брадикинин, дофамин и эндогенный ингибитор Na^+-, K^+-АТФазы.

Хлор. Реабсорбция Cl^- происходит по трансклеточному и околоклеточному пути. Объёмы реабсорбции Cl^- в разных отделах почечных канальцев практически такие же, как и для Na^+ (см. рис. 26-6, Б). Cl^- поступает в цитозоль против концентрационного градиента путём обмена внеклеточного Cl^- на внутриклеточные анионы. Выход Cl^- в интерстиций по всему протяжению почечных канальцев обеспечивают Cl^--каналы, а в проксимальном отделе нефрона дополнительно K^+-/Cl^--котранспортёр.

Вода

Реабсорбция воды по всему протяжению почечных канальцев происходит только пассивно. Из 170 л отфильтрованной воды в проксимальных канальцах реабсорбируется 67%, в петле Генле — 15%, 10–15% — в собирательных трубках и протоках; не происходит реабсорбции воды в дистальном канальце нефрона. Реабсорбцию воды обеспечивают мембранные водные поры — аквапорины разных типов. Различные ЛС (диуретики), подавляя реабсорбцию Na^+, увеличивают экскрецию и Na^+, и воды, тем самым уменьшая в организме объём внеклеточной жидкости.

Калий

Почки ежесуточно отфильтровывают 800 мМ K^+, хотя с пищей поступает около 100 мМ, а экскретируется с мочой примерно 90 мМ. Осуществляется также секреция K^+. Таким образом, калиевый баланс организма поддерживается при сочетании фильтрации, реабсорбции и секреции. В проксимальном отделе нефрона происходит массовая реабсорбция K^+ (80%), а в дистальных, в зависимости от поступления калия в организм, этот катион либо реабсорбируется, либо экскретируется. *Усиливают* секрецию калия диуретики, низкая $[Cl^-]$ в просвете канальцев, альдостерон.

Мочевина

Мочевина — конечный продукт катаболизма аминокислот — образуется в печени из NH_4^+, её концентрация в крови (азот мочевины) — 2,5–8,32 ммоль/л. 100% мочевины фильтруется в почках, экскретируется с мочой около 40% отфильтрованной мочевины (ежесуточно 20–35 г). В почках мочевина и реабсорбируется (проксимальный отдел нефрона и собирательные протоки), и секретируется (тонкая часть петли Генле), в итоге почку покидает венозная кровь, содержащая 5% поступившей в почки мочевины (рис. 26-7).

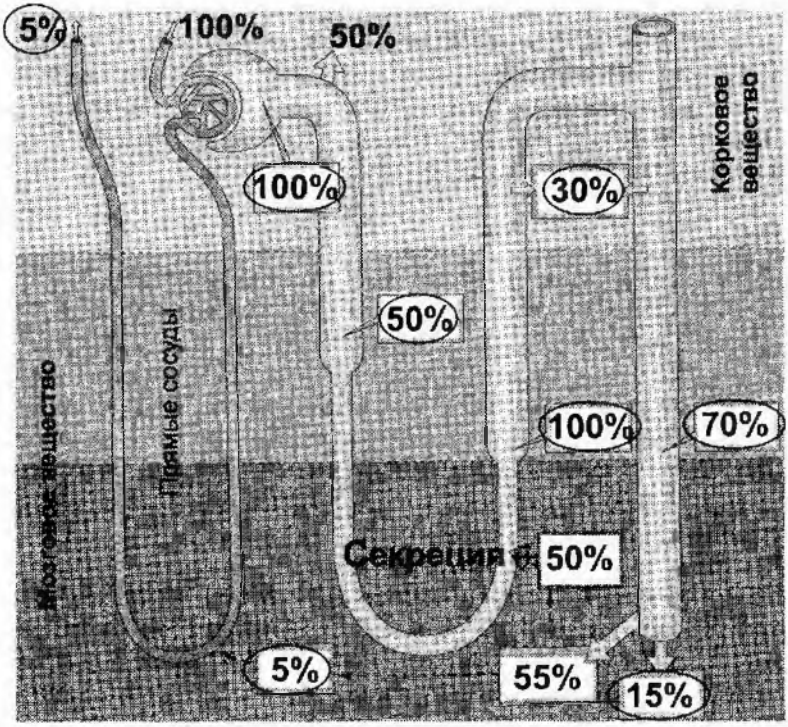


Рис. 26-7. Транспорт мочевины между канальцами, интерстицием и кровеносными сосудами [2]. Значения в овалах — содержание (в %) от отфильтрованного (100%).

Глюкоза

Концентрация глюкозы в плазме крови натощак составляет 4–5,5 мМ (3,58–6,05 ммоль/л, 85–115 мг%). В почках глюкоза отфильтровывается полностью и практически полностью и активно (в отличие от концентрационного градиента) реабсорбируется в начальных отделах проксимального отдела нефронов. Секреции глюкозы нет, поэтому с мочой экскретируются следовые количества этого сахара. Глюкоза поступает в эпителий канальцев посредством активного сочетанного транспорта с Na^+ (электрогенные котранспортёры SGLT), а покидает клетки облегчённой диффузией через Na^+-независимые транспортёры GLUT.

Аминокислоты. Концентрация L-аминокислот в крови около 2,4 мМ. Это преимущественно всосавшиеся в ЖКТ аминокислоты. В почках отфильтровываются все аминокислоты, 98% всасывается в проксимальных извитых канальцах по трансклеточному пути при помощи различных Na^+-зависимых котранспортёров и Na^+-независимой облегчённой диффузии, выход аминокислот в межклеточное пространство происходит по механизму облегчённой диффузии.

Олигопептиды и белки

- **Фильтрация**. Считают, что макромолекулы с молекулярной массой выше 40 000 не отфильтровываются. Однако этот ориентировочный порог не абсолютен. Например, концентрация альбуминов в фильтрате очень низка (от 4 до 20 мг/л, т.е. 0,01–0,05% концентрации альбумина в плазме крови); тем не менее при СКФ 180 л/сут, количество отфильтрованного альбумина составляет 0,7–3,6 г/сут. В то же время экскреция альбумина с мочой — около 30 мг/сут. Таким образом, реабсорбируется до 99% отфильтрованного альбумина.
- **Реабсорбция**. Перенос олигопептидов через щёточную каёмку осуществляют H^+-зависимые котранспортёры, тогда как белки поступают в клетки путём опосредованного рецепторами эндоцитоза. Эндоцитозные пузырьки сливаются с лизосомами, где происходит гидролиз белков до аминокислот и олигопептидов. Олигопептиды расщепляются пептидазами до аминокислот и в щёточной каёмке, и в цитоплазме эпителиальных клеток. Аминокислоты поступают в интерстиций по механизму облегчённой диффузии.

Карбоновые кислоты. Монокарбоксилаты (лактат, пируват, ацетоацетат, β-гидроксибутират), соли ди- и трикарбоновых кислот (α-кетоглутарат, малат, сукцинат и цитрат) реабсорбируются трансклеточно практически полностью в проксимальных извитых канальцах. Экскреция карбоновых кислот — кетоновых тел (ацетоацетат и β-гидроксибутират) — происходит при голодании и сахарном диабете.

Органические анионы. Различные органические анионы (метаболиты эндогенно катаболизируемых соединений и экзогенно поступивших ЛС, а также парааминогиппуровая кислота) не только фильтруются, но и секретируются. Секреция этих анионов (в том числе оксалатов, солей жёлчных кислот, пенициллина) происходит в проксимальных и дистальных отделах нефрона при помощи анионообменников (в обмен на Cl^-, ураты и OH^- просвета канальцев).

✧ **Ураты** — моновалентные анионы — конечный продукт катаболизма пуринов. Их концентрация в плазме крови составляет 3–7 мг% (0,2–0,4 мМ). Почки отфильтровывают ураты, в проксимальном отделе нефронов реабсорбируют их (пассивная диффузия и активный транспорт), затем снова происходит их секреция и повторная реабсорбция. С мочой экскретируется примерно 10% отфильтрованных уратов.

Органические катионы. Множество эндогенных, в том числе нейромедиаторы и креатинин, и экзогенных (например, морфин, хинин, амилорид) органических катионов секретируется на протяжении второй половины проксимального отдела нефрона. Их поглощение из интерстиция происходит при помощи облегчённой диффузии, а выход в просвет канальцев осуществляется через протонно-катионный обменник.

Фосфаты. Концентрация фосфатов в плазме крови составляет 4,2 мг%, 50% находится в ионизированной форме (HPO_4^{2-} — четыре пятых, $H_2PO_4^-$ — одна пятая), 40% — в электролитных комплексах, 10% связано с белками. В почках фильтруются фосфаты в ионизированной и комплексной форме. Ежесуточно фильтруется примерно на порядок больше фосфатов, чем содержится в межклеточной жидкости, и почти столько же реабсорбируется в проксимальном отделе нефрона при помощи котранспортёра натрия и фосфатов. Гормон паращитовидной железы ингибирует активность этого транспортёра. Некоторое количество фосфатов секретируется в просвет канальцев.

Кальций. Концентрация элементного кальция в плазме крови — 2,2–2,7 мМ. Около 40% кальция связано с белками и в почках не фильтруется, 60% кальция фильтруется из крови: это кальций карбонатов, цитратов, фосфатов и сульфатов (15%) и ионизированный кальций (45%, 1,0–1,3 мМ). 99,5% отфильтрованного кальция реабсорбируется: 65% в проксимальном отделе (этот процесс происходит автоматически и гормонально не контролируется), 35% в толстом отделе петли Генле и дистальных извитых канальцах (в этих канальцах происходит гормональный контроль реабсорбции Ca^{2+}). Гормон паращитовидной железы и витамин D *стимулируют* реабсорбцию Ca^{2+}, тогда как $[Ca^{2+}]$ в плазме крови *подавляет* реабсорбцию Ca^{2+}.

Магний. Концентрация магния в плазме крови составляет 0,8–1,0 мМ (1,8–2,2 мг%), 30% магния связано с белками. 70% магния фильтруется в почках: из них менее 10% находится в составе фосфатов, цитратов и оксалатов, 60% — ионизированный магний (Mg^{2+}). Менее 5% отфильтрованного магния экскретируется с мочой, 95% реабсорбируется преимущественно по околоклеточным путям во всех отделах нефрона, но главным образом (70%) в толстом восходящем колене петли Генле. Гормон паращитовидной железы *усиливает* реабсорбцию во всех канальцах нефрона.

КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ И РАЗВЕДЕНИЕ МОЧИ

Почки могут выделять мочу в широком диапазоне осмоляльности: от разведённой (до 30 мОсм, $^1/_{10}$ осмоляльности плазмы крови) до концентрированной (до 1200 мОсм, в 4 раза больше осмоляльности плазмы). Концентрирование и разведение мочи в значительной степени зависит от баланса воды в организме, от транспорта воды, натрия и мочевины в паренхиме почек и специфической организации прямых трубочек (прямые сосуды и петля Генле) в мозговой части почек в сочетании с избирательной проницаемостью разных отделов петли Генле и дистальных почечных канальцев.

- **Баланс воды.** *В норме поступление воды в организм и потери воды организмом должны быть одинаковы.* Поступление воды складывается из выпиваемой жидкости, содержащейся в пище воды и воды, образующейся в митохондриях при аэробном обмене. Потери воды происходят преимущественно через почки, и именно *почки — главный регулятор водного обмена.*

- **Постоянство экскреции электролитов**. *Почки регулируют количество экскретируемой воды в зависимости от экскретируемых электролитов*, главным образом хлористого натрия. Константа и стандарт экскреции электролитов — **600 мОсм в сутки**. Нормально эти 600 мОсм выделяются с обычными 1500 мл мочи. Для выделения большего или меньшего количества воды почки должны продуцировать мочу иной осмоляльности, но при условии, что количество экскретируемых электролитов (600 мОсм) сохраняется. Например, для суточной секреции 600 мОсм в 1500 мл осмоляльность мочи (*изоосмотическая моча*) должна составлять 400 мОсм; для выделения избытка воды осмоляльность мочи (*разведённая моча*) может уменьшиться до 30 мОсм (тогда диурез составит 20 л); для сохранения воды почки могут увеличить осмоляльность мочи до 1200 мОсм (диурез — 0,5 л). Таким образом, почки могут развести мочу (по отношению к осмоляльности плазмы крови) примерно в 10 раз (300 и 30 мОсм), но концентрация мочи возрастает в них только в 4 раза (300 и 1200 мОсм).
- **Осмоляльность фильтрата в почечных канальцах** (рис. 26-8).
  - ✧ **Концентрированная моча** образуется при осмотическом перемещении воды из просвета канальцев через *водопроницаемые* сегменты канальцев в гиперосмотический интерстиций.
  - ✧ **Разведённая моча** образуется при транспорте электролитов из просвета канальцев через *непроницаемые для воды* сегменты.
  - ✧ **Осмотичность фильтрата**. В проксимальных отделах нефрона жидкость в просвете канальцев *изоосмотична* (300 мОсм), после прохождения по петле Генле — *гипоосмотична* (120 мОсм) и (в зависимости от баланса воды в организме) в конце собирательных протоков либо *гипоосмотична* (60 мОсм, рис. 26-8, Б), либо *гиперосмотична* (1200 мОсм, рис. 26-8, А).
- **Гиперосмотичность интерстиция мозгового вещества**. Из рис. 26-8 видно, что при образовании и гипоосмотичной и гиперосмотичной мочи *осмоляльность в интерстиции мозгового вещества почки всегда выше осмоляльности коркового вещества*. Более того, существует *градиент увеличения осмотичности интерстиция в направлении от коркового к мозговому веществу*.
- **Петля Генле играет ключевую роль в разведении и концентрировании мочи**. Одна из функций петли Генле состоит в пере-

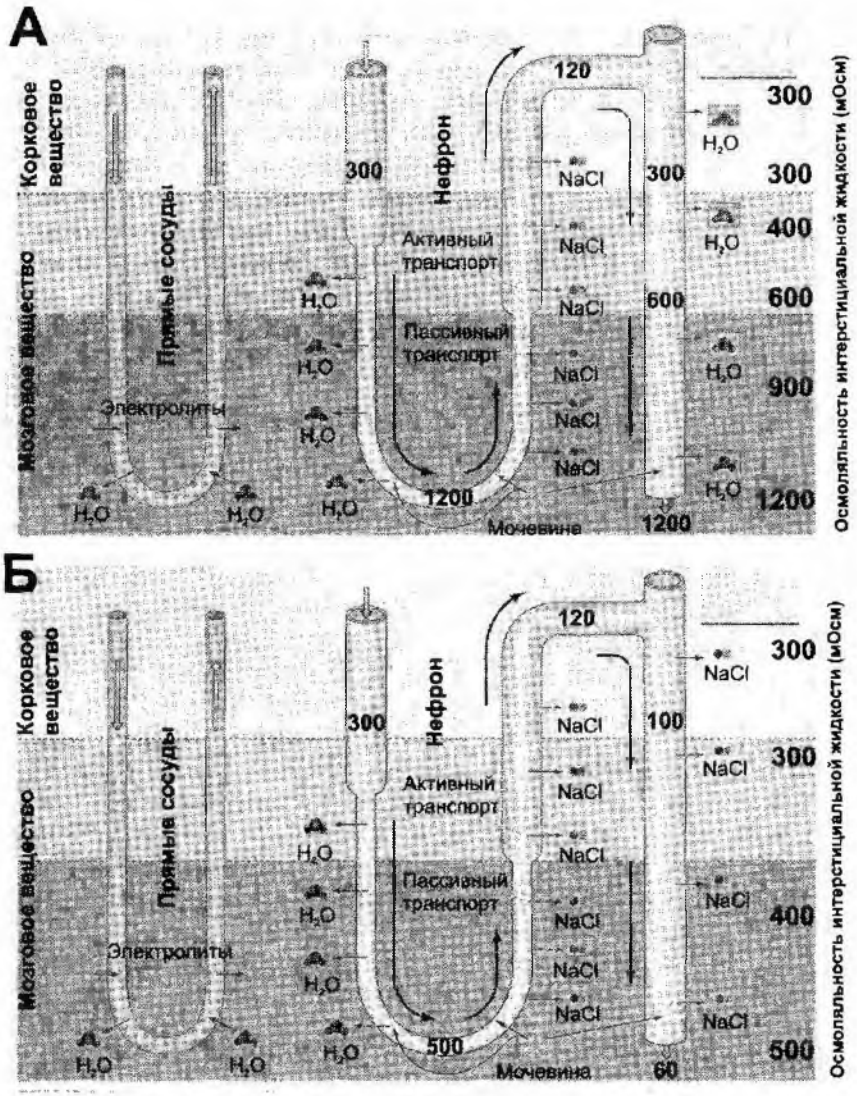


Рис. 26-8. Осмоляльность интерстициальной жидкости вокруг разных отделов почечных канальцев [2]. А — при ограничении питья; Б — обильное питьё. Пояснения в тексте.

мещении NaCl из канальцев в интерстиций. В то же время толстый отдел петли не реабсорбирует воду. Тем самым этот сегмент нефрона прямо участвует в образовании разведённой мочи. В то же время возникающая гиперосмотичность интерстиция мозговой части почки косвенно способствует образованию концентрированной мочи (ср. А и Б на рис. 26-8). Такое перемещение NaCl в интерстиций при одновременной непроницаемости для воды толстого отдела петли Генле в любой её точке создаёт *поперечный* градиент осмоляльности между канальцем и интерстицием, равный 200 мОсм. Этого градиента явно мало, чтобы создалась реально возникающая в месте перегиба петли осмоляльность от 500 (см. рис. 26-8, Б) до 1200 мОсм (см. рис. 26-8, А). Но эта задача решается повторяющимися циклами создания поперечного градиента между просветом канальца и интерстицием (противоточный умножитель).

- **Противоточный умножитель петли Генле.** Эффект создания поперечного градиента осмоляльности может умножиться в ситуации, когда существует противоположное движение жидкости в нисходящем и восходящем колене петли Генле. Так, осмоляльность 1200 мОсм в просвете канальца в месте перегиба петли может быть достигнута, если цикл повторится более 30 раз. Соответственно нарастает и *вертикальный* (от коркового к мозговому веществу) градиент осмоляльности (см. рис. 26-8, А). Таким образом, чем длиннее петля Генле, тем больше вертикальный градиент осмоляльности. Помимо транспорта NaCl в интерстиций из канальцев, существенное значение для гиперосмотичности интерстиция имеют и особенности распределения мочевины в разных отделах почечных канальцев (см. рис. 26-7).
- **Роль прямых сосудов.** Прямые сосуды мозгового вещества, расположенные параллельно канальцам петли Генле и организованные, как и петля Генле, по типу шпильки (нисходящий прямой сосуд спускается в мозговое вещество, а восходящий прямой сосуд поднимается после перегиба к корковому веществу), также необходимы, чтобы сформировался вертикальный градиент гиперосмоляльности мозгового вещества. На рис. 26-9 приведены модели противоточного обмена водой и NaCl между просветом сосудов и интерстицием: схема на

рис. 26-9, А отражает ситуацию только для одного сосуда, а на рис. 26-9, Б — для реальной шпильки из нисходящего и восходящего сосудов. Значение прямых сосудов в концентрировании и разведении мочи, как и петли Генле, состоит в том, что они поддерживают возрастающий от коры к почечным сосочкам вертикальный градиент гиперосмоляльности интерстиция. Здесь имеют значение два момента: во-первых, наличие противоточного обмена (ср. с противоточным умножителем градиента в петле Генле), во-вторых, относительно

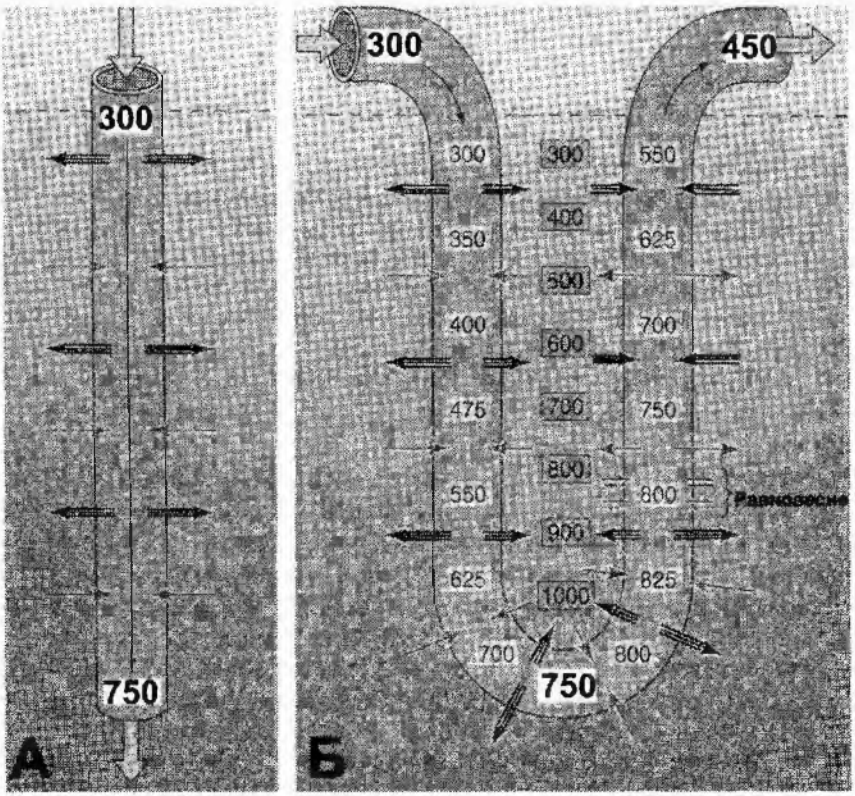


Рис. 26-9. Модель противоточного обмена [2]. А — вертикальная прямая трубка; Б — вертикальная шпилька (петля). Числовые значения — осмоляльное давление (мОсм), толстые стрелки — движение воды, тонкие стрелки — движение электролитов.

низкий кровоток в мозговом веществе по сравнению с корковым — не более 10% от объёма кровотока почки. Понятно, что чем ниже кровоток, тем меньше электролитов будет удалено из интерстиция и тем стабильнее будет гиперосмоляльный градиент в мозговом веществе.

- **Собирательные протоки мозгового вещества** также важны для формирования гиперосмотичной или гипоосмотичной мочи (см. рис. 26-8), так как их *проницаемость имеет регулируемый характер*. Так, без стимулирующего влияния АДГ стенка протоков относительно непроницаема для воды, АДГ увеличивает проницаемость (т.е. реабсорбцию) стенки протоков для воды. И наконец, АДГ увеличивает проницаемость (т.е. реабсорбцию) стенки протоков для мочевины. Комбинации этих эффектов результируют осмоляльность вторичной (дефинитивной) мочи.

ПОЧКИ И КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОЕ РАВНОВЕСИЕ

Лёгкие и почки имеют первостепенное значение в поддержании кислотно-щелочного равновесия крови, которое осуществляют, контролируя компоненты её буферных систем — CO_2 и HCO_3^-. Кислотно-щелочное равновесие рассматривается в главе 27, контроль $[CO_2]$ — в главе 25; в этом разделе рассмотрена роль почек в контроле $[HCO_3^-]$ плазмы крови и в экскреции нелетучих кислот.

- **Нелетучие кислоты**. В организме образуются нелетучие кислоты (например, серная, фосфорная и различные органические) в суммарном количестве (за вычетом нейтрализованных основаниями) около 70 ммоль/сут (1 ммоль/кг массы тела). В перерасчёте на угольную кислоту (H_2CO_3) почка ежесуточно экскретирует около 70 ммоль H^+ в мочу и одновременно переносит в кровь 70 ммоль вновь образованного HCO_3^-. В крови HCO_3^- нейтрализует 70 ммоль нелетучих кислот.
- **Титрование отфильтрованного HCO_3^-**. Ежесуточно обе почки отфильтровывают 4320 ммоль HCO_3^-. Этот огромный пул анионов практически не экскретируется и не реабсорбируется, а титруется секретируемым в просвет канальцев H^+ до CO_2 и H_2O ($H^+ + HCO_3^- \rightarrow H_2CO_3$, $H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$). Однако реакция протекает слишком медленно для того, чтобы осуще-

ствилось быстрое и полное превращение HCO_3^- в H_2O и CO_2. Поэтому в процесс нейтрализации включается карбоангидраза эпителия почечных канальцев (фермент расщепляет HCO_3^- на CO_2 и OH^-, а секретируемый H^+ нейтрализует OH^-, в итоге образуются те же H_2O и CO_2).

- **«Новый» HCO_3^-**. Поверхностная мембрана эпителия хорошо проницаема для CO_2 и воды, поэтому CO_2 и H_2O диффундируют в клетку, где карбоангидраза катализирует обратную реакцию — образование H^+ и HCO_3^- из CO_2 и H_2O. Клетка экспортирует H^+ в просвет канальцев, а HCO_3^- — в кровь через интерстиций. Таким образом, взамен оттитрованного в просвете канальцев и на поверхности эпителия HCO_3^- появляется «новый» HCO_3^-, секретируемый в кровь.
- **Титрование отфильтрованного и секретированного аммиака**. Секретируемый H^+ также титрует NH_3. Небольшая часть NH_3 отфильтровывается, значительная часть диффундирует через эпителиальные клетки и поступает в просвет при помощи Na—H-обменника. В проксимальных канальцах превращение глутамина в α-кетоглутарат приводит к появлению двух ионов NH_4^+, образующих 2 NH_3 два иона H^+. При метаболизировании α-кетоглутарата образуется два иона OH^-, которые карбоангидраза превращает в ион HCO_3^-. Этот «новый» HCO_3^- затем поступает в кровь.
- **Титрование других отфильтрованных анионов**. Помимо аммиака и HCO_3^-, секретированный H^+ титрует также отфильтрованные HPO_4^-, креатинин и ураты.

Таким образом, в просвете канальцев H^+ титрует HCO_3^-, HPO_4^{2-}, NH_3 и некоторые другие анионы. Из 4390 ммолей H^+ 4320 ммолей (98%) идёт на титрование HCO_3^-. В итоге образуется «новый» HCO_3^-, поступающий в кровь. Эти процессы происходят преимущественно в проксимальном отделе нефрона (80%).

МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Мочевыделительная система (см. рис. 26-1) складывается из парных мочеточников, впадающих в мочевой пузырь, и отходящего от пузыря мочеиспускательного канала (уретра). Мочеиспускание — периодически возникающее и *произвольное* опорожнение мочевого пузыря.

Мочеточники

- Моча из собирательных трубок почки поступает в почечные чашечки, растягивает их стенки и вызывает *перистальтические сокращения*, распространяющиеся к почечным лоханкам. Отсюда перистальтика распространяется вдоль мочеточников, продвигая мочу в направлении мочевого пузыря. ГМК мочеточников по всей их длине иннервируют симпатические и парасимпатические волокна. Перистальтические сокращения мочеточников *усиливаются* парасимпатической стимуляцией и *тормозятся* симпатической стимуляцией. Мочеточники обильно снабжены болевыми нервными окончаниями. Закупорка мочеточника камнем сопровождается сильным болевым рефлекторным сокращением.
- Мочеточники входят в мочевой пузырь под небольшим косым углом через мышечную оболочку пузыря. Нормальный тонус мышечной оболочки пузыря (детрузорная мышца) сдавливает устья мочеточников, предотвращая тем самым обратное движение мочи, когда давление в мочевом пузыре возрастает в момент мочеиспускания или при сдавлении мочевого пузыря. Каждая перистальтическая волна, идущая вдоль мочеточника, увеличивает давление внутри мочеточника, сдавленный в мышечной стенке пузыря мочеточник открывается, и моча поступает в мочевой пузырь.

Наполнение мочевого пузыря

- В отсутствие мочи в пузыре внутрипузырное давление приближается к 0. Поступление 30–50 мл мочи повышает давление до 5–6 см вод.ст. Дополнительное поступление 200–300 мл мочи лишь ненамного повышает давление. Этот постоянный уровень давления регулируется собственным тонусом стенки мочевого пузыря. Накопление более 300–400 мл мочи в пузыре вызывает быстрое повышение давления. Суммируясь с тоническим давлением, давление, возникающее во время наполнения пузыря, создаёт острый подъём давления, длящийся от нескольких секунд до минуты и более. Пик давления может составлять более 100 см вод.ст. Эти пики давления получили название мочеиспускательных сокращений.
  - ✧ **Эффективный объём мочевого пузыря** — количество мочи в миллилитрах, выделенной за одно мочеиспускание.

- ✧ **Остаточная моча** — моча, остающаяся в мочевом пузыре после мочеиспускания. У взрослых количество остаточной мочи в норме не должно превышать 30 мл (у детей — до 10% от возрастного объёма мочевого пузыря).

- ГМК детрузорной мышцы мочевого пузыря располагаются в виде спиральных, продольных и циркулярных пучков. Сокращение этой мышцы определяет опорожнение мочевого пузыря во время мочеиспускания. Пучки ГМК проходят также по стенке заднего отдела мочеиспускательного канала, эти мышечные волокна составляют *внутренний сфинктер мочеиспускательного канала*. Тонус внутреннего сфинктера удерживает шейку мочевого пузыря и задний отдел мочеиспускательного канала свободными от мочи. Внутренний сфинктер предохраняет опорожнение мочевого пузыря, пока давление не превысит критический уровень. Мочеиспускательный канал (уретра) проходит через мочеполовую диафрагму, содержащую пласты скелетной мышцы (*наружный сфинктер мочеиспускательного канала*, см. рис. 26-10). Наружный сфинктер контролируется нервной системой и может сдерживать мочеиспускание, когда снимается тонус внутреннего сфинктера.

Иннервация мочевого пузыря

Нервная регуляция функции мочевого пузыря обеспечивает чередование длительных периодов наполнения и коротких периодов опорожнения.

Парасимпатические (возбуждающие) волокна из крестцового отдела спинного мозга (см. рис. 26-10) в составе тазовых нервов направляются к мышце, выталкивающей мочу (*m. detrusor vesicae*). Возбуждение нервов вызывает сокращение детрузора и расслабление внутреннего сфинктера пузыря.

Симпатические (задерживающие) волокна из боковых ядер нижнего отдела спинного мозга направляются в нижний брыжеечный узел. Отсюда возбуждение передаётся по подчревным нервам к мускулатуре пузыря. Раздражение нервов вызывает сокращение внутреннего сфинктера и расслабление детрузора, т. е. опосредованно задерживает выделение мочи.

Чувствительные волокна. В составе тазовых нервов проходят также чувствительные нервные волокна, передающие информацию о том, в какой степени растянуты стенки мочевого пузыря. Наиболее сильные сигналы о растяжении поступают из заднего от-

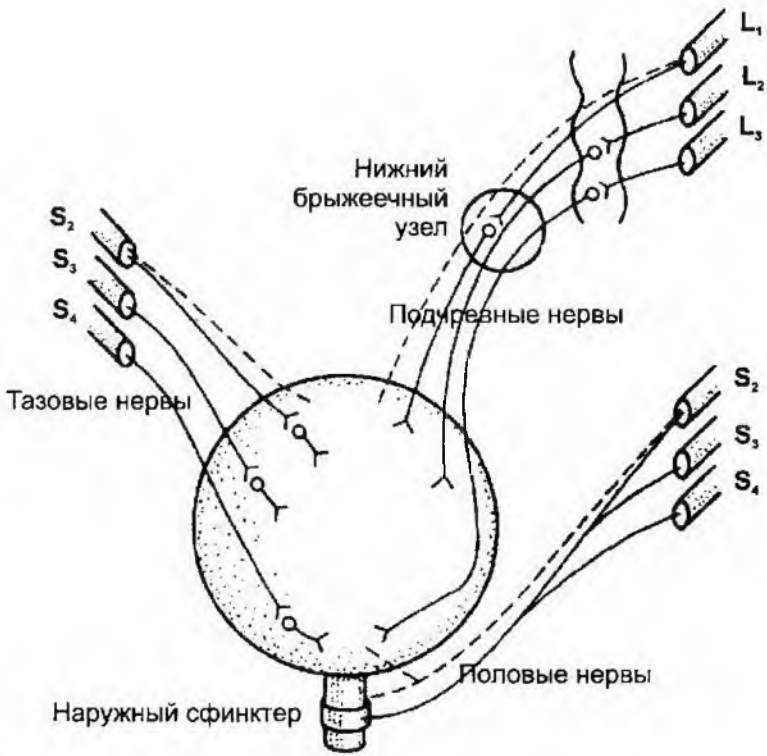


Рис. 26-10. Иннервация мочевого пузыря.

дела мочеиспускательного канала; именно они вызывают *рефлекс опорожнения мочевого пузыря*.

Соматические моторные волокна. В составе половых нервов проходят соматические моторные волокна, иннервирующие скелетную мускулатуру наружного сфинктера.

Мочеиспускательный рефлекс

Давление в мочевом пузыре, достигшее надпорогового уровня, вызывает раздражение рецепторов растяжения в стенке пузыря, особенно рецепторов в заднем отделе мочеиспускательного канала. Импульсы от рецепторов растяжения проводятся в крестцовые сегменты спинного мозга через тазовые нервы и рефлекторно возвращаются обратно к мочевому пузырю через парасимпатические

нервные волокна тех же тазовых нервов. Если мочевой пузырь заполнен частично, мочеиспускательные сокращения сменяются расслаблением, давление возвращается к исходному уровню. Если мочевой пузырь продолжает заполняться мочой, мочеиспускательные рефлексы учащаются и вызывают прогрессивно возрастающие сокращения детрузорной мышцы. Первое сокращение мочевого пузыря активирует рецепторы растяжения, которые посылают ещё больше импульсов, и сокращение усиливается. Этот цикл повторяется снова и снова, пока не будет достигнута сильная степень сокращения. Несколько секунд спустя мочевой пузырь расслабляется. Таким образом, цикл мочеиспускательного рефлекса включает быстрое нарастание давления, период удержания давления, возврат давления к исходному значению.

Произвольное мочеиспускание начинается следующим образом. Индивидуум произвольно сокращает мышцы живота, которые увеличивают давление в мочевом пузыре, и затем дополнительные порции мочи входят в шейку мочевого пузыря и наружный отдел мочевыводящего канала, растягивая их стенку. Это стимулирует рецепторы растяжения, которые возбуждают мочеиспускательный рефлекс и одновременно тормозят наружный сфинктер мочеиспускательного канала. Мышцы промежности и наружный сфинктер могут сокращаться произвольно, прекращая движение мочи в мочеиспускательный канал или прерывая уже начавшееся мочеиспускание. Хорошо известно, что взрослые способны удерживать наружный сфинктер в сокращённом состоянии, и они, соответственно, способны задерживать мочеиспускание, вызванное необходимыми обстоятельствами. После мочеиспускания мочеиспускательный канал женщин опустошается гравитацией. У мужчин оставшаяся в мочеиспускательном канале моча выталкивается несколькими сокращениями луковично-губчатых мышц. Первое ощущение наполненного мочевого пузыря возникает у взрослых при объёме 100–150 мл, а первое желание начать опорожнение пузыря — когда в нём содержится около 150–250 мл мочи. Человек испытывает дискомфорт, ощущая, что пузырь наполнен при объёме 350–400 мл. При этом объёме гидростатическое давление внутри мочевого пузыря приблизительно равно 10 см H_2O. Увеличение объёма до 700 мл вызывает боль и потерю контроля.

Рефлекторный контроль. Рецепторы растяжения в стенке мочевого пузыря не имеют специальной регуляторной двигательной

иннервации. Однако порог мочеиспускательного рефлекса, подобно рефлексам растяжения скелетных мышц, управляется благодаря активности облегчающих и тормозящих центров ствола мозга. Облегчающие области находятся в зоне моста и заднего гипоталамуса, тормозящие — в зоне среднего мозга и верхней лобной извилины.

Мочеиспускание у детей

У новорождённых и детей грудного возраста мочеиспускание осуществляется рефлекторно. Дуги рефлексов замыкаются на уровне спинного и среднего мозга. Период наполнения сменяется неконтролируемым опорожнением. Когда процесс мочеиспускания становится полностью управляемым (контролируемым) ребёнком, говорят о зрелом типе мочеиспускания. Этот контроль представляет собой умение активно сокращать и расслаблять наружный сфинктер мочеиспускательного канала и мышцы тазового дна, а также подавлять детрузорную активность и тем самым регулировать позыв и задерживать (при необходимости) опорожнение мочевого пузыря. Этот процесс завершается обычно к 3–4 годам жизни.

Критерии зрелого типа мочеиспускания:

- соответствие объёма мочевого пузыря возрасту ребёнка; адекватное диурезу и объёму мочевого пузыря количество мочеиспусканий в сутки;
- полное удержание мочи днём и ночью;
- умение задерживать и прерывать при необходимости акт мочеиспускания, умение опорожнять мочевой пузырь без предшествующего позыва на мочеиспускание.

Нормативы мочеиспускания

- В норме у детей 3–14 лет, находящихся на обычном питьевом режиме, диурез (суточное количество мочи) составляет 500–1500 мл, $^2/_3$ которых выделяется в течение первых 12 ч — с 6.00 до 18.00. Мочеиспускание, как правило, по позыву, не более 5–8 раз за время бодрствования. Количество одномоментно выделенной мочи колеблется от 50 до 350 мл. Процесс опорожнения мочевого пузыря всегда непрерывный, без напряжения мышц передней брюшной стенки; струя мочи широкая, с определённым напором.

- У взрослых число мочеиспусканий в среднем 4–6, активный объём каждого из них колеблется в широком диапазоне величин — от 100 до 400 (в среднем 200–300) мл.

Обобщение главы

Почки занимают первостепенное место в контроле экскреции Na^+. Только небольшой процент отфильтрованного Na^+ обычно экскретируется в мочу, но это количество является критически важным в общем балансе натрия в организме.

Множество факторов влияет на экскрецию Na^+, включая скорость клубочковой фильтрации, ангиотензин II и альдостерон, внутрипочечное давление, натрийуретические гормоны и такие факторы, как предсердный натрийуретический пептид и симпатические нервы.

Изменения в этих факторах могут объяснять нарушения экскреции Na^+ в ответ на избыток или недостаток Na^+. Эстрогены, глюкокортикоиды, осмотические диуретики и диуретические ЛС также воздействуют на экскрецию Na^+ почками.

Почки играют решающую роль в контроле баланса K^+. K^+ реабсорбируется в проксимальных извитых канальцах и петле Генле и секретируется клетками собирательных протоков коркового слоя. Неадекватная секреция K^+ вызывает гиперкалиемию, а избыточная экскреция приводит к гипокалиемии.

Содержание кальция регулируется на входе и выходе из организма. Абсорбция Ca^{2+} из тонкой кишки контролируется 1,25-дигидрооксивитамином D_3, а экскреция Ca^{2+} почками — паратиреоидным гормоном.

Магний в организме находится, главным образом, в костях, но он является необходимым внутриклеточным ионом. Почки регулируют содержание Mg^{2+} в плазме крови.

Количество фильтруемых фосфатов обычно превышает максимальную реабсорбционную ёмкость почечных канальцев для фосфатов, и приблизительно 5–20% профильтрованных фосфатов экскретируется. Фосфаты реабсорбируются в проксимальных канальцах, и этот процесс тормозится паратиреоидным гормоном. Фосфаты являются важным буфером pH в моче.

Мочевой пузырь накапливает мочу до тех пор, пока не сможет легко освободиться. Выделение мочи является комплексным процессом, вовлекающим как соматические, так и вегетативные нервы.

Глава 27

РЕГУЛЯЦИЯ ИОННОГО ГОМЕОСТАЗА

Под термином «гомеостаз» понимают динамическое постоянство внутренней среды организма, оптимально способствующее жизнедеятельности клеток в условиях влияния внешних и внутренних факторов. Практически все органы и ткани тела выполняют свои функции и в то же время помогают поддерживать гомеостатические параметры организма. Например, лёгкие непрерывно поставляют кислород во внеклеточную жидкость, чтобы его использовали клетки. Почки поддерживают постоянство концентраций ионов и т.д. Особое значение для организма имеет поддержание pH и постоянства ионного состава внутренней среды (кислотно-щелочное равновесие). Во внутренней среде организма все гомеостатические процессы развёртываются в водной фазе.

ВОДА

Вода — оптимальная среда для растворения и транспорта органических и неорганических веществ и реакций метаболизма. Содержание воды в организме определяется в основном возрастом, массой и полом. Так, в организме взрослого мужчины массой 70 кг содержится около 40 л воды. Относительное содержание воды в организме взрослого человека составляет 55%, у эмбриона и плода — до 90%, у новорождённого до года жизни около 70% массы тела. Вода в организме находится в разных секторах, или компартментах: на долю внутриклеточной воды у взрослого мужчины массой 70 кг приходится примерно 25 л (65% всей воды организма), на долю внеклеточной воды — 15 л (35% всей воды организма). Внутри- и внеклеточная жидкость находится в состоянии постоянного обмена.

- **Внутриклеточная жидкость** (65% всей воды организма, 31% массы тела, т.е. примерно 24 л) содержит в низкой концен-

трации Na^+, Cl^-, HCO_3^-, в высокой концентрации K^+, органические фосфаты (например, АТФ) и белок. Низкая концентрация Na^+ и высокая концентрация K^+ обусловлены работой Na^+-, K^+-АТФазы, выкачивающей Na^+ из клеток в обмен на K^+. Внутриклеточная вода находится в трёх состояниях: 1) связанном с гидрофильными органическими и неорганическими веществами, 2) адгезированном («притяжённом») на поверхности коллоидных молекул, 3) свободном (мобильном; именно эта часть внутриклеточной воды меняется наиболее значимо, когда изменится жизнедеятельность клетки).

- **Внеклеточная жидкость** (35% всей воды организма, 22% общей массы тела, т.е. примерно 15 л). Внеклеточная вода входит в состав крови, интерстициальной и трансклеточной жидкости.
  - ✧ **Плазма** состоит из воды (около 90%; 7,5% всей воды организма, 4% массы тела, т.е. около 2,5 л), органических (9%) и неорганических (1%) веществ. Около 6% всех химических веществ — белки. Химический состав сходен с интерстициальной жидкостью (преобладающий катион — Na^+, преобладающие анионы — Cl^-, HCO_3^-), но концентрация белка в плазме выше.
  - ✧ **Межклеточная жидкость**. Интерстициальная вода составляет около 18% массы тела, т.е. примерно 12 л.
  - ✧ **Трансклеточная жидкость** (2,5% всей воды организма, около 1,5% массы тела) находится в различных пространствах организма: в пищеварительном тракте (желудочный и кишечный сок), желчи, мочевыделительной системе, внутриглазной, цереброспинальной, синовиальной жидкости (суставы, сухожилия) а также в жидкости серозных полостей (плевра, брюшина, перикард) и в жидкости, заполняющей полость капсулы клубочка и канальцев почек (первичная моча).
  - ✧ **Кристаллизационная вода** кости и хряща составляет до 15% всей воды организма.
- **Водный баланс.** Суточный водный баланс организма (рис. 27-1), суммарно составляющий 2,5 л, складывается из поступающей воды (с пищей и питьём — 2,2 л, образование воды при обмене веществ — эндогенная, или метаболическая, вода — 0,3 л) и выделения воды из организма (с потом — 0,6 л, при дыхании — 0,3 л, с мочой — 1,5 л).

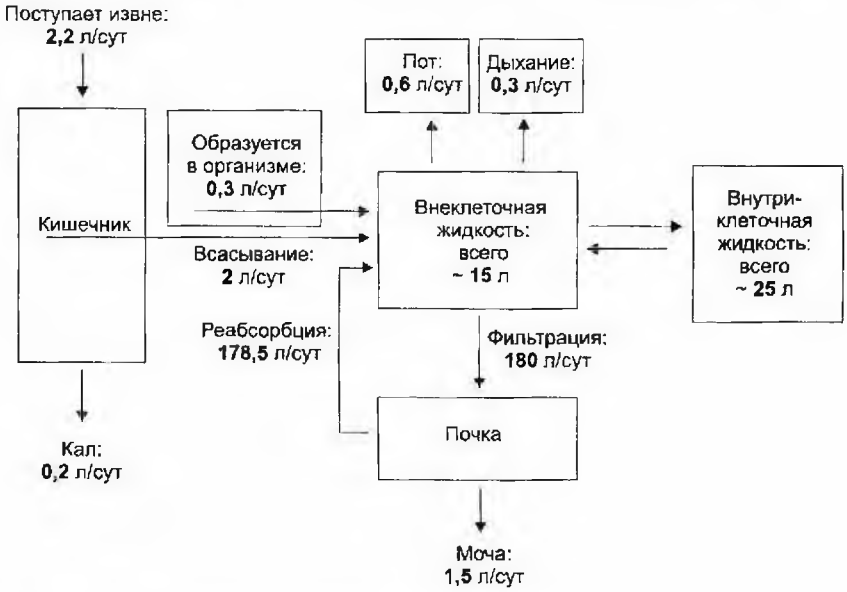


Рис. 27-1. Распределение и баланс воды в организме.

- **Потребление воды**. При температуре окружающей среды 18 °С потребление воды составляет более 2000 мл/день. Если потребление меньше выделения, то повышается осмоляльность жидкостей организма. Нормальный ответ на потерю воды — жажда. Нервный центр, контролирующий секрецию АДГ, расположен вблизи от гипоталамического центра жажды и отвечает на повышение осмоляльности жидкостей организма.
- **Осморегуляция**. Изменения в содержании воды в организме неизбежно влекут за собой изменения осмоляльности, к чему крайне чувствительна ЦНС. Для регуляции объёмов воды и осмоляльности особое значение имеют почки (контроль экскреции воды) и механизм жажды (контроль поступления воды). Эти два эффектора водного обмена являются частью механизма отрицательной обратной связи, запускаемого гипоталамусом (рис. 27-2). Увеличение осмоляльности стимулирует гипоталамические осморецепторы, что обусловливает секрецию АДГ (под влиянием АДГ почки уменьшают экскрецию воды) и развитие жажды (при удовлетворении которой

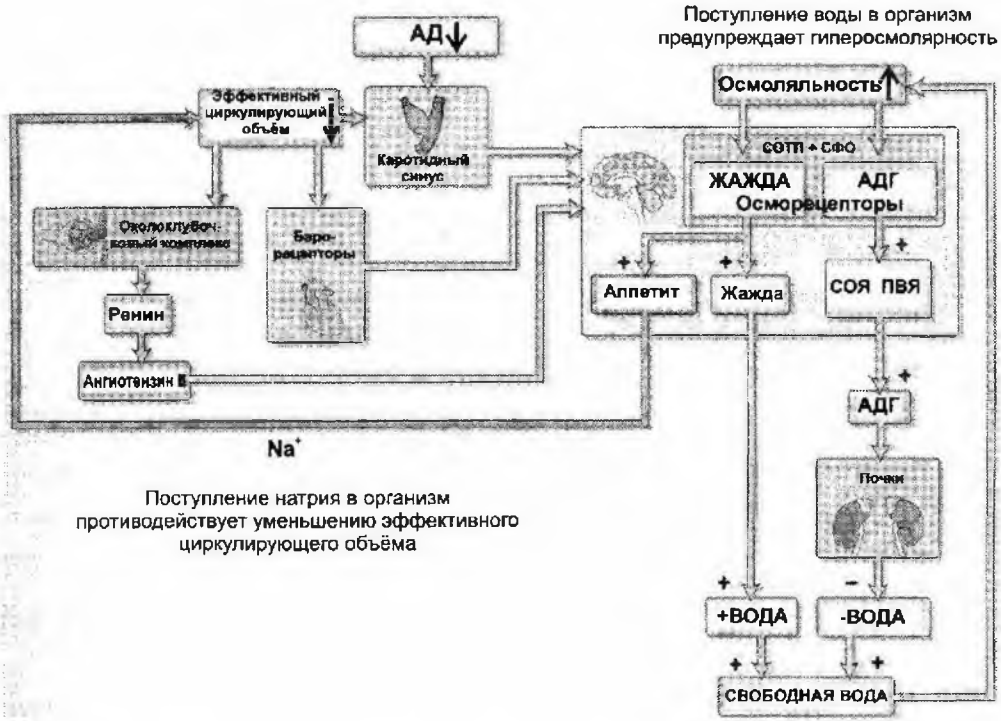


Рис. 27-2. Контроль осмоляльности механизмом отрицательной обратной связи [2]. СОТП — сосудистый орган терминальной пластинки, ПВЯ — паравентрикулярное ядро, СФО — субфорникальный орган, СОЯ — супраоптическое ядро.

происходит пополнение воды). В результате происходит стабилизация значений осмоляльности и, как следствие [Na^+].

Регуляции обмена воды

Адаптивная цель системы, регулирующей обмен воды, — поддержание оптимального объёма жидкости в организме. Функция системы, регулирующей водный обмен, тесно связана с системами контроля солевого обмена и осмотического давления.

Система, регулирующая обмен воды (рис. 27-3), включает центральное, афферентное и эфферентное звенья.

- **Центральное звено системы,** контролирующей обмен воды, — центр жажды (водорегулирующий). Его нейроны находятся в основном в переднем отделе гипоталамуса. Этот центр связан с областями коры большого мозга, участвующими в формировании чувства жажды или водного комфорта.
- **Афферентное звено** системы включает чувствительные нервные окончания и нервные волокна от различных органов и тканей организма (слизистой оболочки полости рта, сосудистого

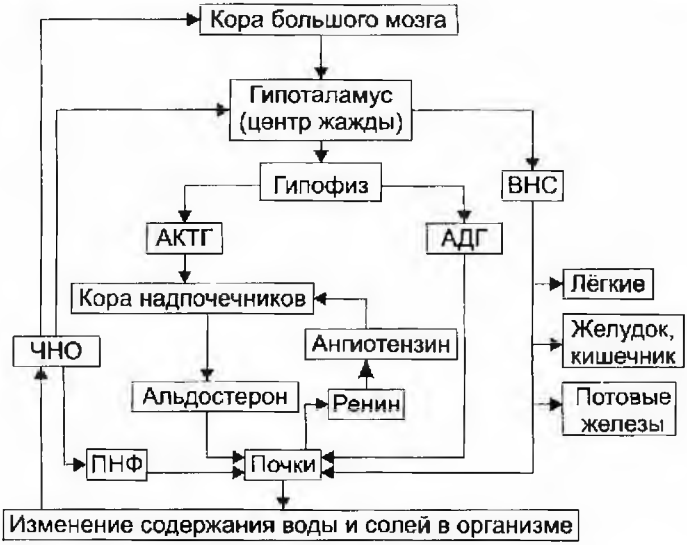


Рис. 27-3. Система, регулирующая водный обмен организма [17]. ВНС — вегетативная нервная система; ПНФ — предсердный натрийуретический фактор (атриопептин); ЧНО — чувствительные нервные окончания.

русла, желудка и кишечника, тканей), дистантные рецепторы (главным образом, зрительные и слуховые). Афферентная импульсация от рецепторов различного типа (хемо-, осмо-, баро-, терморецепторов) поступает к нейронам гипоталамуса. Наиболее важное значение при этом имеют:

- ✧ увеличение осмоляльности плазмы крови более 280±3 мОсм/кг H_2O (нормальный диапазон 270–290 мОсм/кг);
- ✧ обезвоживание клеток;
- ✧ увеличение уровня ангиотензина II.

- **Эфферентное звено** системы, регулирующей водный обмен, включает почки, потовые железы, кишечник, лёгкие. Эти органы в большей (почки) или меньшей (например, лёгкие) мере позволяют устранить отклонения в содержании воды, а также солей в организме. Важными регуляторами главного механизма, изменяющего объём воды в организме, — экскреторной функции почек — являются АДГ, система «ренин–ангиотензин–альдостерон» (ренин-ангиотензиновая система), предсердный натрийуретический фактор (атриопептин), катехоламины, Пг, минералокортикоиды.
- **Объём циркулирующей крови.** Одним из стимулов, вызывающих интенсивную секрецию АДГ, является уменьшение объёма циркулирующей крови (ОЦК, см. рис. 27-2). Снижение ОЦК на 15–20% может обусловить возрастание секреции АДГ в 50 раз выше нормы. Это происходит следующим образом. Предсердия, в особенности правое, имеют рецепторы растяжения, возбуждаемые переполнением кровью. Возбуждённые рецепторы посылают сигналы в мозг, вызывая торможение секреции АДГ. При малом наполнении кровью предсердий импульсация отсутствует, что вызывает значительное увеличение секреции АДГ. Кроме предсердных рецепторов растяжения в стимуляции секреции АДГ принимают участие барорецепторы каротидного синуса и дуги аорты, а также механорецепторы сосудов лёгких.

ЭЛЕКТРОЛИТЫ

Нормальный электролитный состав жидкостей организма приведён в табл. 27-1. Наибольшее клиническое значение имеет обмен натрия и калия.

Таблица 27-1. Электролитный состав жидкостей организма (мэкв/л)

	Содержание электролитов				
Жидкость	Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	PO_4^{3-}
Плазма крови	142	4.5	100	25	2
Кишечный сок	120	20	110	30	
Панкреатический сок	130	15		80	
Внутриклеточная жидкость	10	150	5	10	100

Натрий

Na^+ является основным осмотическим фактором и электролитом внеклеточной жидкости. Внеклеточная жидкость содержит около 3000 мэкв натрия. На Na^+ приходится 90% всех ионов межклеточного пространства. Натрий определяет объём внеклеточной жидкости, включая циркулирующую и депонированную кровь, лимфу, ликвор, желудочный и кишечный сок, жидкости серозных полостей. Изменение экскреция Na^+ в пределах 1% от его содержания может привести к значительным сдвигам объёма внеклеточной жидкости. Около 30% всего натрия организма находится в костях скелета.

- **Баланс Na^+.** На рис. 27-4 представлен суточный баланс Na^+ в организме взрослого человека. Из поступающих при сбалансированной диете в организм 120 ммоль Na^+ лишь около 15% удаляется через потовые железы и ЖКТ, а 85% экскретируется с мочой. Поскольку (и сопутствующим Cl^-), ясно, сколь большое значение имеют почки для поддержания объёма жидкостей организма и их осмоляльности.

Калий

Калий — основной катион внутриклеточной жидкости (примерно 3000 мЭкв K^+). Внеклеточная жидкость содержит очень мало калия — около 65 мЭкв. Соотношение внеклеточной и внутриклеточной концентрации калия — важная детерминанта электрической активности возбудимых мембран (например, проводящей системы сердца и нервных волокон). Для сохранения гомеостаза калия употребляемое в норме с пищей количество калия (40—60 мЭкв/сут) должно быть выведено почками.

- **Баланс калия** (рис. 27-5). В организме взрослого человека со средней массой тела 70 кг содержится около 3500 ммоль

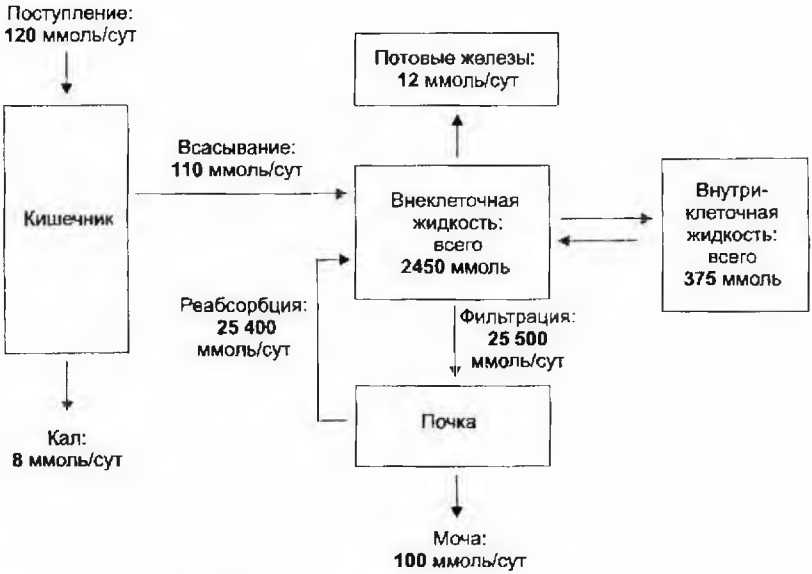


Рис. 27-4. Распределение и баланс Na^+ в организме.

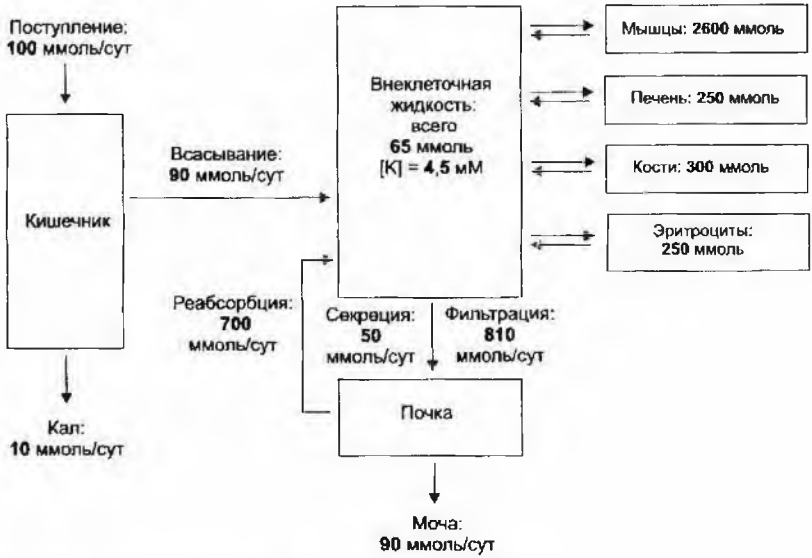


Рис. 27-5. Распределение и баланс K^+ в организме.

калия (т.е. 50 ммоль/кг), при этом менее 70 ммоль (меньше 2%) сосредоточено во внеклеточном пространстве. Такое избирательное внутриклеточное накопление калия обусловлено, в частности, работой мембранного натрий-калиевого насоса (эту функцию выполняет Na^+-, K^+-АТФаза), перекачивающего ионы K^+ из внешней среды внутрь клеток (одновременно ионы Na^+ перемещаются в противоположном направлении) и поддерживающего трансмембранный градиент концентрации для них в соотношении 30:1. В основном внутриклеточная локализация калия ограничивает ценность такого показателя, как уровень K^+ в сыворотке крови, свидетельствующего об общем содержании калия в организме.

КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОЕ РАВНОВЕСИЕ

- **Кислотно-щелочное равновесие** (КЩР), или кислотно-основное равновесие, определяется концентрацией ионов водорода $[H^+]$ в клетках и жидкостях. Хотя $[H^+]$ во внеклеточной жидкости относительно мала (40×10^{-9} моль/л), $[H^+]$ влияет практически на все жизненно важные функции.
- **pH**. КЩР оценивают по величине pH — водородному показателю:

$$pH = \log 1:[H^+] = -\log [H^+].$$

- **Водородный показатель** (концентрация ионов водорода — $[H^+]$) выражают в логарифмической шкале (единицы pH). pH жидких сред организма зависит от содержания в них органических и неорганических кислот и оснований (кислота — вещество, которое в растворе является донором протонов, а основание — вещество, являющееся в растворе акцептором протонов).
- **Значения pH**. pH находится в обратной зависимости от $[H^+]$, т.е. низкое pH соответствует высокой концентрации H^+, а высокое pH — низкой концентрации H^+. Нормальное значение pH артериальной крови — 7,4, pH венозной крови и интерстициальной жидкости около 7,35. Падение величины pH ниже этих значений указывает на ацидоз, подъём pH — на алкалоз. Другими словами, **ацидоз** — избыток H^+, уменьшение H^+ — **алкалоз**.
- **Накопление и удаление H^+**. При нормально протекающих метаболических процессах происходит накопление большого количества угольной кислоты (H_2CO_3) и других (нелетучих)

кислот, поступающих в жидкости организма; они должны быть нейтрализованы с помощью буферных систем и удалены (рис. 27-6).

- **Дыхательная регуляция pCO_2 артериальной крови**. Лёгкие обладают способностью задерживать или активизировать выделение CO_2 и таким образом регулировать компонент бикарбонатной буферной системы.
- **Почечная регуляция содержания бикарбоната в плазме**. Почки при секреции H^+ регулируют содержание бикарбоната плазмы за счёт образования бикарбоната. Этот процесс восполняет бикарбонат, используемый для нейтрализации кислот, которые образуются при незавершённом метаболизме нейтральных пищевых продуктов и при метаболизме кислых продуктов. Существуют два важных аспекта метаболизма H^+ в почках: реабсорбция ионов бикарбоната и секреция H^+ (см. гл. 26).
- **Уравнение Хендерсона–Хассельбальха**. Система бикарбонат–угольная кислота (HCO_3^-/CO_2) — основной буферный компонент внеклеточной жидкости. Нарушения КЩР часто характеризуются изменениями или бикарбонатного компонента (основного), или растворённой двуокиси углерода (кислого компонента) этой буферной пары. Классическое описание КЩР основано на уравнении Хендерсона–Хассельбальха, рассматривающего соотношение трёх переменных: pH, парциального давления двуокиси углерода (P_{CO_2}), концентрации бикарбоната плазмы ($[HCO_3^-]$) — и двух констант (pK и S) следующим образом:

$$pH = pK + \lg \frac{[HCO_3^-]}{S \times P_{CO_2}}$$

где pK — обратный логарифм константы диссоциации угольной кислоты (6,1), а S — константа растворимости двуокиси углерода в плазме (0,03 ммоль/л/мм рт.ст.). В норме $[HCO_3^-]$ плазмы составляет 24 ммоль/л, а P_{CO_2} артериальной крови 40 мм рт.ст.

Таким образом,

$$pH = 6{,}1 + \lg \frac{24}{1{,}2} = 7{,}4$$

- **Следствия уравнения Хендерсона–Хассельбальха**:
  - ✧ **Концентрация P_{CO_2}** отражает работу лёгочного аппарата (нормальная концентрация P_{CO_2} — 40 мм рт.ст.). Лёгкие об-

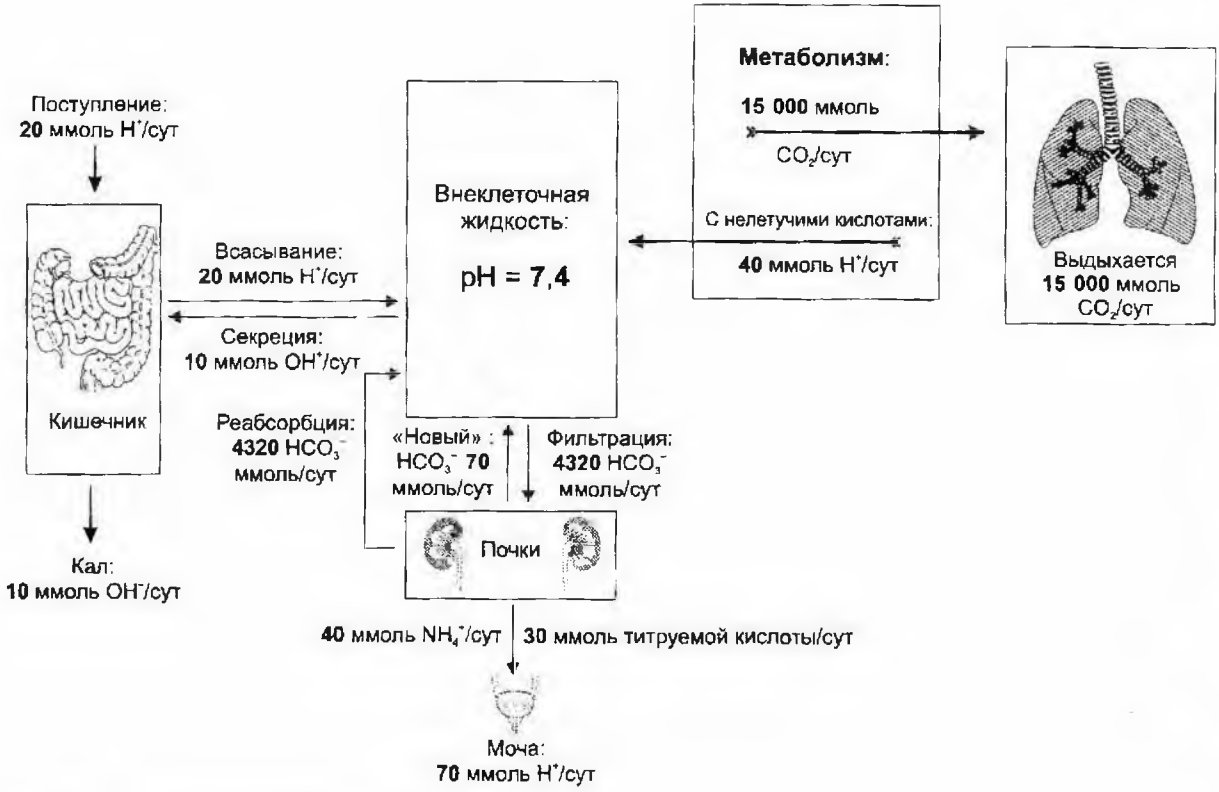


Рис. 27-6. Баланс кислот и щелочей [2].

ладают способностью задерживать или выделять двуокись углерода и регулировать компонент бикарбонатной буферной системы.

- ✧ **Концентрация HCO_3^-** (компонент бикарбонатной буферной системы) отражает функцию почек, нормальная концентрация — 24 мЭкв/л. Почки регулируют содержание бикарбоната плазмы за счёт образования бикарбоната при секреции иона водорода. Этот процесс восполняется бикарбонатом, используемым для забуферивания кислот, которые образуются при незавершённом метаболизме нейтральных пищевых продуктов и метаболизме кислых продуктов. Существуют два важных аспекта метаболизма иона водорода в почках.

- **Оценку КЩР** проводят, учитывая нормальный диапазон его основных показателей: pH, Pco_2, стандартного бикарбоната плазмы крови SB (Standart Bicarbonate), буферных оснований капиллярной крови BB (Buffer Base) и избытка оснований капиллярной крови BE (Base Excess). Учитывая, что $[H^+]$ крови адекватно отражает этот показатель в разных областях организма, а также простоту процедуры взятия крови для анализа, основные показатели КЩР исследуют именно в плазме крови (табл. 27-2).

Таблица 27-2. Показатели кислотно-щелочного равновесия [17]

Показатели	Значения
Основные	
pH крови:	
артериальной	7,37–7,45
венозной	7,34–7,43
капиллярной	7,35–7,45
Pco_2	4,3–6,0 кПа 33–46 мм рт.ст.
Стандартный бикарбонат плазмы крови (SB)	22–26 ммоль/л
Буферные основания капиллярной крови (BB)	44–53 ммоль/л
Избыток оснований капиллярной крови (BE)	–3,4–(+)2,5 ммоль/л
Дополнительные	
КТ крови	0,5–2,5 мг%
МК крови	6–16 мг%
ТК суточной мочи	20–40 ммоль/л
Аммиак суточной мочи (NH_3)	10–107 ммоль/сут (20–50 ммоль/л)

- **Правила интерпретации** результатов исследования КЩР
  - ✧ **Правило 1.** Увеличение Pco_2 на 10 мм рт.ст. вызывает уменьшение pH на 0,08, и наоборот (т.е. налицо обратно пропорциональная зависимость между pH и Pco_2). 0,08 — минимальная величина, превышающая нормальный диапазон pH (7,44 – 7,37 = 0,07).
  - ✧ **Правило 2.** Увеличение HCO_3^- на 10 мЭкв/л обусловливает увеличение pH на 0,15, и наоборот (т.е. налицо прямая зависимость между pH и HCO_3^-). Снижение бикарбоната по сравнению с нормальным значением обозначают термином **дефицит оснований**, а увеличение — термином **избыток оснований**.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Наряду с мощными и быстродействующими буферными системами в организме функционируют органные механизмы компенсации и устранения сдвигов КЩР. Для их реализации и достижения необходимого эффекта требуется больше времени — от нескольких минут до нескольких часов. К наиболее эффективным физиологическим механизмам регуляции КЩР относят процессы, протекающие в лёгких, почках, печени и ЖКТ.

- **Лёгкие** устраняют или уменьшают сдвиги КЩР, изменяя объём альвеолярной вентиляции. Это весьма мобильный механизм: уже через 1–2 мин после изменения объёма альвеолярной вентиляции компенсируются или устраняются сдвиги КЩР.
  - ✧ Причиной, вызывающей изменения объёма дыхания, является прямое или рефлекторное изменение возбудимости нейронов дыхательного центра.
  - ✧ Снижение pH в жидкостях организма (плазма крови, ликвор) является специфическим рефлекторным стимулом, способствующим учащению и углублению дыхательных движений. Вследствие этого лёгкие выделяют избыток CO_2 (образующийся при диссоциации угольной кислоты). В результате содержание H^+ ($HCO_3^- + H^+ = H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$) в плазме крови и других жидкостях организма уменьшается.
  - ✧ Повышение pH в жидких средах организма снижает возбудимость инспираторных нейронов дыхательного центра.

Это способствует уменьшению альвеолярной вентиляции и выведению из организма CO_2, т.е. гиперкапнии. В связи с этим в жидких средах организма возрастает уровень угольной кислоты, диссоциирующей с образованием H^+, — показатель pH снижается.

Следовательно, система внешнего дыхания довольно быстро (в течение нескольких минут) способна устранить или уменьшить сдвиги pH и предотвратить развитие ацидоза или алкалоза: увеличение вентиляции лёгких в 2 раза повышает pH крови — примерно на 0,2; снижение вентиляции на 25% может уменьшить pH на 0,3–0,4.

- **Почки** обеспечивают активное выведение из организма с мочой ряда веществ с кислыми или основными свойствами, а также поддерживают концентрацию бикарбонатов крови. К главным механизмам уменьшения или устранения сдвигов КЩР крови, осуществляемым нефронами почек, относят ацидогенез, аммониогенез, секрецию фосфатов и K^+-, Na^+-обменный механизм.
- **Печень** играет существенную роль в компенсации сдвигов КЩР. В ней действуют, с одной стороны, общие внутри- и внеклеточные буферные системы (гидрокарбонатная, белковая и др.); с другой стороны, в гепатоцитах осуществляются различные реакции метаболизма, имеющие прямое отношение к устранению расстройств КЩР.
- **Желудок** участвует в демпфировании сдвигов КЩР, главным образом, изменяя секрецию соляной кислоты: при защелачивании жидких сред организма этот процесс тормозится, а при закислении — усиливается. **Кишечник** способствует уменьшению или устранению сдвигов КЩР посредством секреции бикарбоната.

Нарушения кислотно-щелочного равновесия

Различают два основных типа нарушений КЩР — ацидоз (pH <7,37) и алкалоз (pH >7,44). Каждое из них может быть метаболическим или респираторным; последний подразделяют на острый и хронический.

КАЛЬЦИЙ И ФОСФАТЫ

Обмен кальция

Гомеостаз кальция и фосфора поддерживается адекватным их (а также витаминов D) поступлением в организм и выделением из организма, нормальной минерализацией скелета — основного резервуара фосфатов и кальция.

Поддержание внеклеточной концентрации Ca^{2+} в узких пределах имеет важнейшее значение для функционирования многих тканей. **Внеклеточный кальций** необходим как основной компонент костного скелета. Ему отводится ключевая роль в свёртывании крови и функционировании клеточных мембран. **Внутриклеточный Ca^{2+}** необходим для деятельности скелетной, гладкой и сердечной мышцы, секреции гормонов, нейромедиаторов и пищеварительных ферментов, функции нервных клеток и сетчатки, роста и деления клеток и многих других процессов.

В организме взрослого человека содержится более килограмма (27,5 моль) элементного кальция (1,5% от массы тела), из них 99% в скелете, 0,1% общего кальция во внеклеточной жидкости и около 1% кальция — внутри клеток. Ежедневно в организм взрослого человека поступает с пищей около 1000 мг кальция (примерно столько кальция содержится в 1 л молока).

Суточная потребность: взрослые — 1000–1200 мг; дети старше 10 лет — 1200–1300 мг; дети в возрасте 3–10 лет — 1300–1400 мг, дети раннего возраста — 1300–1500 мг. Продукты, содержащие кальций, — молоко, сыр, творог, лук, шпинат, капуста, петрушка. Баланс кальция взрослого человека представлен на рис. 27-7.

Кальций сыворотки

Кальций находится в сыворотке в трёх формах: связанной с белком, комплексированной с анионами и свободной. Около 40% связано с белком, до 15% содержится в комплексе с такими анионами, как цитрат и фосфат. Оставшаяся часть кальция находится в несвязанной (свободной) форме в виде ионов кальция (Ca^{2+}). Кальций сыворотки в ионизированной форме имеет наиболее важное клиническое значение. Уровень сывороточного кальция в норме составляет:

- кальций: 8,9–10,3 мг% (2,23–2,57 ммоль/л),
- кальций: 4,6–5,1 мг% (1,15–1,27 ммоль/л).

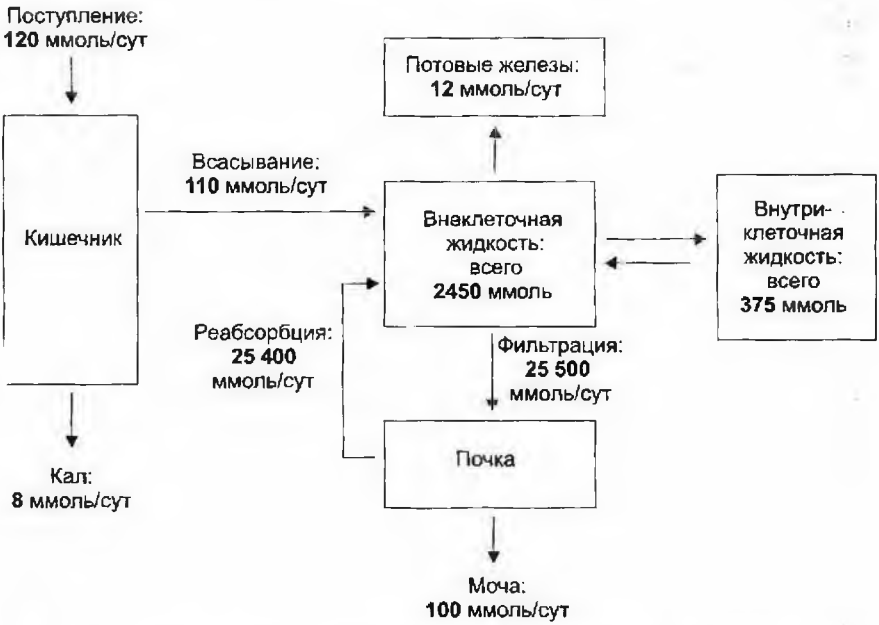


Рис. 27-7. Баланс кальция (здоровый мужчина с массой тела 70 кг). Все значения приведены в расчёте на элементный кальций.

Уровень Ca^{2+} поддерживается за счёт легкообмениваемого кальциевого пула костей, но этот резерв может поддерживать общее содержание кальция в сыворотке на уровне около 7 мг% (состояние гипокальциемии). Поддержание же нормального уровня кальция возможно при условии адекватной гормональной регуляции и ненарушенного баланса кальция в организме.

Сывороточную концентрацию Ca^{2+} и фосфатов регулируют ПТГ, антагонистичный ему по эффектам тиреокальцитонин и гормональные формы витамина D.

- **ПТГ** увеличивает содержание кальция в сыворотке, усиливая его вымывание из костей и канальцевую реабсорбцию в почках. ПТГ также стимулирует образование кальцитриола.
- **Кальцитриол** усиливает всасывание кальция и фосфатов в кишечнике. Образование кальцитриола стимулируется ПТГ и гипофосфатемией, подавляется — гиперфосфатемией.

- **Кальцитонин** подавляет резорбцию костей и усиливает экскрецию кальция в почках; его эффекты на сывороточный кальций противоположны эффекту ПТГ.

Обмен фосфатов

Фактически все свои функции организм осуществляет за счёт макроэргических фосфатных связей АТФ. Кроме того, фосфат — важный анион и буфер внутриклеточной жидкости. Важно и его значение в почечной экскреции иона водорода.

Общее количество фосфатов в организме в расчёте на элементный фосфор — 500–800 г. Баланс фосфатов в организме показан на рис. 27-8. Гомеостаз фосфата — равновесие между поступлением и выведением фосфата (баланс), а также поддержание нормального распределения фосфата в организме (баланс).

- **Внешний баланс фосфата**. Поступление фосфата в норме составляет 1400 мг/день. Нормальный уровень экскреции фосфата — 1400 мг/день (900 мг с мочой и 500 мг с калом). ЖКТ — пассивный компонент выведения фосфатов, в то время как экскреция фосфата в почках тщательно контролируется.

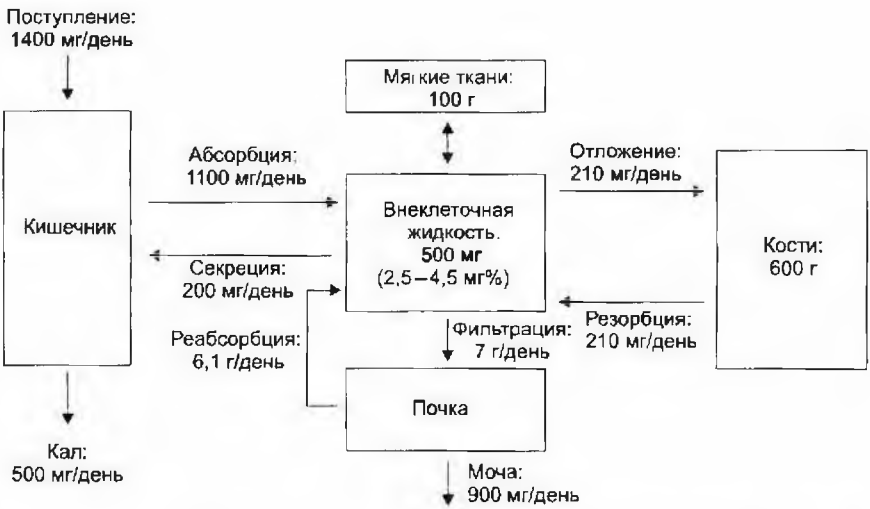


Рис. 27-8. Баланс фосфатов (здоровый мужчина с массой тела 70 кг). Все значения приведены в расчёте на элементный фосфор.

- ✧ В норме 90% фильтрующегося в почках фосфата реабсорбируется в проксимальных канальцах, очень малая часть реабсорбируется дистальнее. Основной регулятор реабсорбции фосфата в почках — ПТГ.
  - ✦ Высокий уровень ПТГ подавляет реабсорбцию фосфата.
  - ✦ Низкий уровень ПТГ стимулирует реабсорбцию фосфата.
- ✧ На ПТГ-независимую регуляцию реабсорбции фосфата в почечных канальцах влияют содержание фосфата в пище, кальцитонин, йодтиронины и гормон роста.

• **Внутренний баланс фосфата.** Уровни внутриклеточного фосфата —200–300 мг%, внеклеточного (сывороточного) — 2,5–4,5 мг% (0,81–1,45 ммоль/л).

Регуляция обмена кальция и фосфатов

В организме обмен кальция и косвенно — фосфатов регулируют ПТГ и кальцитриол. Общая схема регуляции баланса кальция и фосфатов при помощи ПТГ и кальцитриола представлена на рис. 27-9.

Обобщение главы

Организм постоянно вырабатывает кислоты в результате питания и метаболизма. Стабильность pH крови поддерживается совместным действием химических буферов, лёгкими и почками.

Многие буферы (например, HCO_3^-/CO_2, фосфаты, белки) работают вместе, сводя к минимуму изменения pH в организме.

Буферная пара бикарбонат/CO_2 является очень эффективной, так как её компоненты содержатся в организме в большом количестве.

Дыхательная система влияет на уровень pH плазмы, регулируя P_{CO_2} за счёт изменения альвеолярной вентиляции. Почки влияют на pH плазмы, выделяя кислоты или основания в мочу.

Стабильность внутриклеточного pH обеспечивается мембранным транспортом H^+ и HCO_3^-, внутриклеточными буферами (главным образом, белками и органическими фосфатами) и метаболическими реакциями.

Дыхательный ацидоз — процесс, характеризующийся накоплением CO_2 и падением pH в артериальной крови. Почки компенсируют этот процесс, увеличивая экскрецию H^+ в мочу и добавляя в кровь HCO_3, чтобы уменьшить тяжесть ацидемии.

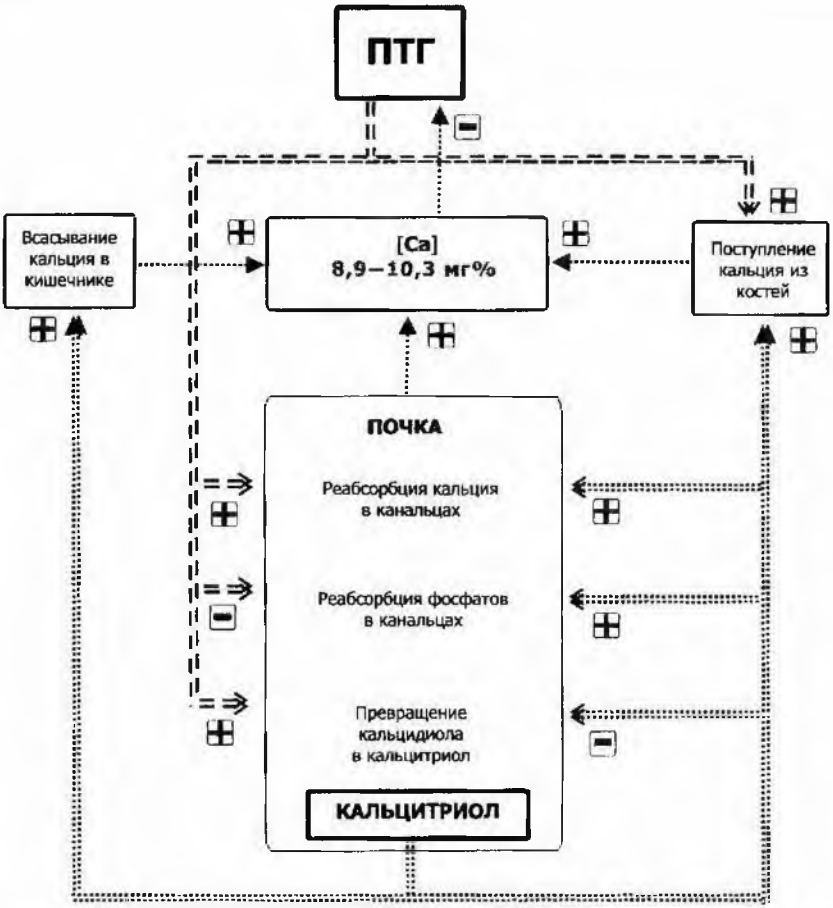


Рис. 27-9. Баланс кальция и фосфатов, гормональные регуляторные контуры [2]. Положительные эффекты помечены символом «+», отрицательные — «−».

Респираторный алкалоз — процесс, характеризующийся выраженной потерей CO_2 и подъёмом pH. Почки компенсируют этот процесс, увеличивая экскрецию фильтруемой $HCO3^-$ чтобы уменьшить алкалемию.

Метаболический ацидоз — процесс, характеризующийся увеличением концентрации кислот (иных, чем H_2CO_3) или потерей

HCO_3. Дыхательная компенсация осуществляется гипервентиляцией, а почечная компенсация — увеличением экскреции H^+, который связывает буферы мочи (аммиак, фосфаты).

Метаболический алкалоз — процесс, характеризующийся увеличением концентрации сильных оснований или HCO_3^- или потерей кислот (но не H_2CO_3). Дыхательная компенсация осуществляется гиповентиляцией, а почечная компенсация — увеличением экскреции HCO_3^-.

Глава 28

ЗАЩИТНЫЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА

Организм человека имеет множество механизмов защиты от различных вредных агентов: от неживых веществ, таких, как токсины, химикалии или инородные частицы, и от живых организмов, в том числе (и в первую очередь) от возбудителей инфекционных болезней — вирусов, бактерий, грибов, простейших и гельминтов. Защиту осуществляют две системы: неспецифическая (сопротивляемость организма) и специфическая (иммунная система).

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА ОРГАНИЗМА

Линии защиты. Сопротивляемость организма складывается из двух линий защиты. Поверхностные анатомические барьеры (эпителий кожи и слизистых оболочек), находящиеся на границе внутренней и внешней среды, — ***первая линия неспецифической защиты***. Физико-химические и биологические свойства эпителия, а также выделяемые на поверхность эпителия секреторные вещества и клетки не позволяют патогенам попасть во внутреннюю среду организма. Если же патоген преодолевает этот поверхностный барьер и оказывается во внутренней среде организма, его встречает комплекс клеточных и гуморальных неспецифических факторов. Это ***вторая линия неспецифической защиты***, к которой относятся фагоцитирующие клетки, комплемент, интерфероны, кинины и некоторые другие вещества, а также естественные антитела (антигеннезависимые) и естественные киллеры. В совокупности обе линии защиты составляют врождённые, естественно присущие организму, т.е. конституциональные факторы.

Эпителий

Эпителий кожи и слизистых оболочек эффективно защищает организм человека от различных патологических воздействий.

К факторам, определяющим защитную функцию эпителия, относятся целостность и толщина пласта эпителия, постоянная и быстрая его регенерация, характер его проницаемости, специализированные структуры на поверхности эпителия, секреция различных веществ, клетки эпителия, выполняющие защитную функцию.

- **Целостность эпителия**. Неповреждённый эпителий для патогенов, как правило, непроницаем. Необходимое условие проникновения многих патогенов во внутреннюю среду — нарушение целостности эпителия (например, микротравмы) или наличие на поверхности эпителиальных клеток рецепторов для прикрепления ряда патогенов.
- **Регенерация эпителия**. Любой поверхностный (покровный) эпителий характеризуется быстрой и эффективной регенерацией из собственных стволовых клеток, что обеспечивает восстановление целостности пласта эпителия.
- **Толщина эпителия**. Кожа с поверхности покрыта эпидермисом — толстым многослойным эпителием, что само по себе является барьером. Многослойный эпителий покрывает также изнутри ротовую полость, глотку, пищевод, мочевыводящие пути, влагалище, выводные протоки желёз с внешней секрецией.
- **Проницаемость эпителия**. Эпидермис и другие типы многослойного эпителия непроницаемы ни для полярных, ни для неполярных веществ (см. подробнее гл. 2). Проницаемость однослойного эпителия ЖКТ, дыхательных путей, респираторного отдела лёгких, маточных труб, матки определяется характером их строения (см. гл. 2) и выполняемыми ими функциями (см. соответствующие главы).
- **Характер поверхности эпителия**. Эпидермис покрыт с поверхности сплошным слоем ороговевших кератиноцитов, этот слой полностью блокирует проникновение клеток, полярных и неполярных веществ. В то же время на поверхности однослойного эпителия слизистых оболочек всегда находится слизь, предупреждающая повреждение пласта эпителия и фиксирующая посторонние частицы. Во многих слизистых оболочках на поверхности некоторых клеток имеются мерцательные реснички, обеспечивающие перемещение слизи. В нижних отделах воздухоносных путей и в респираторном отделе лёгкого слизи нет, но поверхность эпителия покрыта

слоем сурфактанта — поверхностно-активного вещества, способного фиксировать и уничтожать бактерии.

- **Секрет.** На поверхность эпидермиса поступает секрет сальных желёз, усиливающий непроницаемость слоя ороговевших кератиноцитов, а на поверхность эпителия слизистых оболочек — бактерицидные и бактериостатические вещества (например, лизоцим, миелопероксидаза, лактоферрин) и молекулы секреторного IgA. В некоторых органах секретируются органические (молочная, кожа) и неорганические (соляная, желудок) кислоты или бикарбонат (двенадцатиперстная кишка), существенно изменяющие pH, что губительно для многих микроорганизмов.
- **Клетки иммунной системы в эпителии.** В эпидермисе 3% всех клеток составляют происходящие из костного мозга антигенпредставляющие клетки Лангерханса, относящиеся к системе мононуклеарных фагоцитов. На поверхности альвеол лёгкого всегда мигрируют альвеолярные макрофаги. Между эпителиальными клетками слизистой оболочки ЖКТ и воздухоносных путей содержатся лимфоциты, выполняющие иммунную защитную функцию.

Фагоцитоз

Фагоцитоз — процесс поглощения фагоцитами микроорганизмов, других клеток, фрагментов некротизированной ткани и чужеродных частиц. Если поглощение микроорганизмов заканчивается их внутриклеточным перевариванием, то фагоцитоз рассматривают как *завершённый*. В противном случае процесс называют *незавершённым фагоцитозом*. Фагоциты выполняют не только защитные (поглощают и разрушают чужеродные агенты), но и дренажные функции (удаляют погибшие и деградировавшие структуры). К фагоцитам относятся микрофаги — клетки миелопоэтического ряда (полиморфно-ядерные лейкоциты) и макрофаги — клетки макрофагально-моноцитарной системы (моноциты, тканевые макрофаги, клетки Лангерханса эпидермиса, микроглия ЦНС, альвеолярные и перитонеальные макрофаги и др.). Механизмы активации микро- и макрофагов в принципе одинаковы. Активирующими стимулами неспецифического (конституционального) фагоцитоза могут быть бактериальные продукты (например, липополисахариды, N-формиловые пептиды и др.), компоненты

комплемента (например, C3 и C5) и многие цитокины. Фагоцитоз состоит из четырёх последовательных стадий: хемотаксиса, прикрепления к объекту, его поглощения и уничтожения.

Система комплемента

Система комплемента — группа по меньшей мере 26 сывороточных белков (компоненты комплемента), опосредующих защитные реакции при участии гранулоцитов и макрофагов. Компоненты комплемента обозначаются буквами латинского алфавита C, B и D с добавлением арабской цифры (номер компонента) и дополнительных строчных букв. Компоненты системы участвуют в реакциях свёртывания крови, вызывают лизис (разрушение) бактерий и инфицированных вирусами клеток. В норме компоненты системы находятся в неактивной форме. Активация комплемента приводит к поочередному (каскадному) появлению его активных компонентов в серии протеолитических реакций, стимулирующих защитные процессы. **Основные функции** компонентов комплемента в защитных реакциях — *стимуляция фагоцитоза* и *нарушение целостности клеточных стенок*, а также *индукция синтеза медиаторов воспалительного ответа*. Активация компонентов комплемента может происходит по классическому и альтернативному пути.

- **Классический путь**. Активацию комплемента по классическому пути осуществляют комплексы «Аг—АТ». При активации происходит поочередное образование всех девяти компонентов (от C1 до C9). Компоненты классического пути обозначаются латинской буквой «C» и арабскими цифрами (C1, C2... C9), для субкомпонентов комплемента и продуктов расщепления к соответствующему обозначению добавляют строчные латинские буквы (C1q, C3b и т.д.). Активированные компоненты выделяют чертой над литерой, инактивированные компоненты — буквой «i» (например. iC3b). Первоначально с комплексом Аг—АТ взаимодействует C1 (субкомпоненты C1q, C1r, C1s), затем к ним присоединяются «ранние» компоненты C4, C2 и C3. Они активируют компонент C5, прикрепляющийся к мембране клетки-мишени (бактерии, опухолевые или инфицированные вирусами клетки) и запускающий образование литического комплекса (C5b, C6, C7, C8 и C9). Иначе он называется *мембраноповреждающим* (*мембраноатакующим*) *комплексом*, так как его образование на мембране вызывает разрушение клетки.

- **Альтернативный путь.** Активация комплемента по альтернативному пути происходит *без участия АТ* и задолго до их появления. Факторы альтернативного пути имеют буквенное обозначение: P (пропердин), B и D (ферменты системы комплемента). Запуск альтернативного пути осуществляется активацией компонента C3, взаимодействующего с факторами B и D. Затем через образование компонента C5 (но без участия C1, C2 и C4) альтернативный путь также завершается образованием на поверхности клеток-мишеней мембраноповреждающего комплекса. Альтернативный путь активируется микробными продуктами (эндотоксины бактерий, вирусы).

Другие факторы неспецифической резистентности

- **Естественные киллеры.** Помимо фагоцитирующих клеток, важную роль в быстром реагировании организма на чужеродные агенты играют естественные киллеры (NK-клетки). Эту популяцию составляют *большие зернистые лимфоциты*, элиминирующие опухолевые клетки, а также клетки, инфицированные вирусами, некоторыми бактериями и простейшими. NK-клетки не имеют основных маркёров лимфоцитов (поэтому их также называют *нулевыми лимфоцитами*), но экспрессируют дифференцировочные CD2, CD56 и CD16 (рецептор Fc-фрагмента АТ) Аг. В отличие от цитотоксических лимфоцитов, способность NK-клеток к цитолизу связана с самостоятельным распознаванием «своё—чужое» на поверхности мишени. NK-клетки уничтожают клетку-мишень после установления с ней прямого контакта при помощи специальных белков — перфоринов. Перфорины встраиваются в мембрану чужеродной или трансформированной клетки, образуя в ней «дыру», приводящую к необратимому и гибельному выравниванию ионного состава между цитоплазмой и внешней средой. Активность NK-клеток регулируют цитокины (γ-ИФН и ИЛ-2 усиливают их цитолитическую активность). Наряду с макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами они также участвуют в антителозависимом клеточно-опосредованном цитолизе.
- **Естественные АТ** («антигеннезависимые», «неспецифические» АТ) составляют до 7% общего количества Ig в сыворотке крови неиммунизированных людей. Их происхождение связыва-

ют с ответом иммунной системы на Аг нормальной микрофлоры. В эту же группу входят АТ, длительно циркулирующие после выздоровления от инфекционного заболевания. Часть пула подобных АТ синтезируется параллельно с образованием специфических АТ. Эти АТ *низкоспецифичны*, но способны *перекрёстно реагировать с широким спектром Аг*. Естественные АТ вызывают агглютинацию микробов, их разрушение (в присутствии комплемента), нейтрализуют вирусы и токсины, а также стимулируют фагоцитарные реакции (через опсонизацию возбудителей).

- **Интерфероны**. Система интерферона (ИФН) — важнейший фактор неспецифической резистентности организма человека. Главнейшие их функции — антивирусная, противоопухолевая, иммуномодулирующая и радиопротективная. Различают три ИФН: **α-ИФН** синтезирует лейкоциты периферической крови (ранее был известен как лейкоцитарный ИФН); **β-ИФН** синтезирует фибробласты (ранее был известен как фибробластный ИФН); **γ-ИФН** — продукт стимулированных Т-лимфоцитов, NK-клеток и, возможно, макрофагов (ранее был известен как иммунный ИФН). По способу образования различают ИФН типа I (образуется в ответ на обработку клеток вирусами, молекулами двухцепочечной РНК, полинуклеотидами и рядом низкомолекулярных природных и синтетических соединений) и ИФН типа II (продуцируется лимфоцитами и макрофагами, активированными различными индукторами; действует как цитокин). ИФН видоспецифичны. Каждый биологический вид, способный к их образованию, продуцирует свои уникальные продукты, которые схожи по структуре и свойствам, но не способны проявлять перекрёстный антивирусный эффект (т.е. действовать в условиях организма другого вида).
  - ✧ **Механизм антивирусного действия**. ИФН индуцируют «антивирусное состояние» клетки (резистентность к проникновению или блокада репродукции вирусов). Блокада репродуктивных процессов при проникновении вируса в клетку обусловлена угнетением трансляции вирусной мРНК. При этом противовирусный эффект ИФН не направлен против конкретных вирусов, т.е. *ИФН не обладают вирусоспецифичностью*. Этим объясняется их универсально широкий спектр антивирусной активности. ИФН взаимодействует с

интактными, ещё неинфицированными клетками, препятствуя реализации репродуктивного цикла вирусов за счёт активации клеточных ферментов (протеинкиназ).

- **Кинины** обнаруживаются во всех тканях и жидкостях организма. Им свойствен широкий спектр биологического действия. Эти вещества образуют кининовую систему.
  - ✧ **Компоненты кининовой системы**
    - ✦ **Кининогены** — субстраты, из которых образуются кинины, — синтезируются в основном в печени. В небольших количествах они образуются также в тканях лёгких, почек, сердца, кожи и некоторых других органов.
    - ✦ **Кининогеназы** (калликреины) — протеолитические ферменты, при участии которых образуются кинины.
    - ✦ **Калликреиногены** (прекалликреины) — предшественники калликреинов.
    - ✦ **Кинины** (к ним относятся многие вещества; наибольшее значение имеют брадикинин и каллидин).
      - ■ **Каллидин** — декапептид, который образуется главным образом под влиянием тканевых калликреинов. Под действием тканевых и плазменных аминопептидаз каллидин превращается в брадикинин.
      - ■ **Брадикинин** — нонапептид, образующийся преимущественно под влиянием плазменных калликреинов.
    - ✦ **Кининазы** — ферменты, специфически разрушающие кинины (карбоксипептидазы).
  - ✧ **Эффекты кининов**
    - ✦ Повышают проницаемость стенок микрососудов (в этом отношении брадикинин в 10—15 раз активнее гистамина).
    - ✦ Расширяют просвет артериол за счёт непосредственного воздействия на ГМК.
    - ✦ Стимулируют миграцию фагоцитов.

Таким образом, различные факторы неспецифической защиты организма функционируют независимо от специфических АТ и комплексов «Аг—АТ». Именно поэтому эти факторы неспецифичны, конститутивны. В тех же случаях, когда происходит распознавание чужеродных Аг, выработка АТ, специфичных к этим Аг, а также другие иммунные реакции говорят об осуществлении специфической (иммунной) защиты.

ИММУННАЯ ЗАЩИТА

Специфическую (иммунную) защиту осуществляет иммунная система организма. Иммунная система развилась в качестве защиты против микробных инфекций и обеспечивает две формы иммунитета — специфическую и неспецифическую. *Специфический иммунный ответ* защищает организм от конкретного возбудителя и вступает в действие тогда, когда *неспецифическая защита организма* исчерпывает свои возможности.

Компоненты иммунной защиты

К основным понятиям и компонентам иммунной защиты относятся иммунитет, антигены (Аг), антитела (АТ), иммунокомпетентные клетки, главный комплекс гистосовместимости, цитокины и органы лимфоидной системы.

Иммунитет

Термин «иммунитет» происходит от лат. *immunitas* — избавление, освобождение от чего-либо (в Древнем Риме это слово означало освобождение гражданина от какой-либо обязанности, повинности или службы). Ключевое понятие иммунитета — способность иммунной системы идентифицировать *чужое* (отличать «своё» от «чужого») и применять по отношению к «чужому» меры нейтрализации и уничтожения — конкретные иммунные реакции. Идентификация «чужого» происходит на основе огромного разнообразия образующихся в тимусе клонов Т-лимфоцитов (*отбор клонов*) и при помощи комплекса генов гистосовместимости (МНС классов I и II). Нейтрализацию «чужого» осуществляют циркулирующие в жидкостях организма АТ (*гуморальный иммунитет*) и цитотоксические лимфоциты (*клеточный иммунитет*). Различают иммунитет врождённый и приобретённый.

- **Врождённый иммунитет** — генетически закреплённая невосприимчивость, присущая каждому виду.
- **Приобретённый иммунитет** формируется в течение жизни индивидуума и не передаётся по наследству. Различают *активно приобретённый иммунитет* (активный иммунитет — состояние невосприимчивости после перенесённого инфекционного заболевания и после вакцинации, т.е. организм активно вырабатывает АТ) и *пассивно приобретённый* иммунитет (пассив-

ный иммунитет — состояние невосприимчивости в результате поступления в организм уже готовых АТ, т.е. сам организм не вырабатывает эти АТ).

Антигены

Антиген (Аг) — вещество, несущее признаки генетически чужеродной информации. Аг можно также назвать молекулой, которую клетки иммунной системы распознают как чужеродную («не свою»). В качестве синонима применяют также термин «иммуноген», подразумевая, что *иммуноген* (Аг) способен вызвать ответные реакции иммунной системы, в итоге вызывающие развитие приобретённого иммунитета. Способность вызывать такие ответные реакции (т.е. образование АТ и сенсибилизацию — приобретение организмом чувствительности к Аг) присуща не всей молекуле Аг, а только особой его части; её называют *антигенной детерминантой*, или *эпитопом*. У большинства белковых Аг такую детерминанту образует последовательность из 4–8 аминокислотных остатков, а у полисахаридных Аг — из 3–6 гексозных остатков. Число же детерминант у одного Аг может быть различным. Так, у яичного альбумина их не менее пяти, у дифтерийного токсина — минимум 80, у тиреоглобулина — более 40. Различают *Аг экзогенные* (Аг, поступающие в организм извне) и эндогенные (*аутоантигены* — продукты собственных клеток организма), а также Аг, вызывающие аллергические реакции, — *аллергены*. Микроорганизмы часто имеют на своей поверхности уникальные структурные компоненты, которые действуют как Аг. Организмы, которые могут вызвать заболевание, называются *патогенами*.

Антитела

Антитело (АТ) — гликопротеин, относящийся к классу иммуноглобулинов (Ig). АТ специфически взаимодействует с комплементарным Аг, т.е. с той антигенной детерминантой, к которой иммунная система синтезировала данное АТ. В результате образования комплекса «Аг + АТ» происходит нейтрализация Аг. АТ существуют в миллионах разновидностей, и каждая молекула АТ (Ig) имеет уникальный участок связывания антигенной детерминанты. АТ синтезируют плазматические клетки в ходе гуморального иммунного ответа, каждое специфическое АТ (Ig) синтезирует отдельный клон (дифференцированное потомство единственного В-лимфоцита) плазматических клеток (рис. 28-1). Ig образуют один

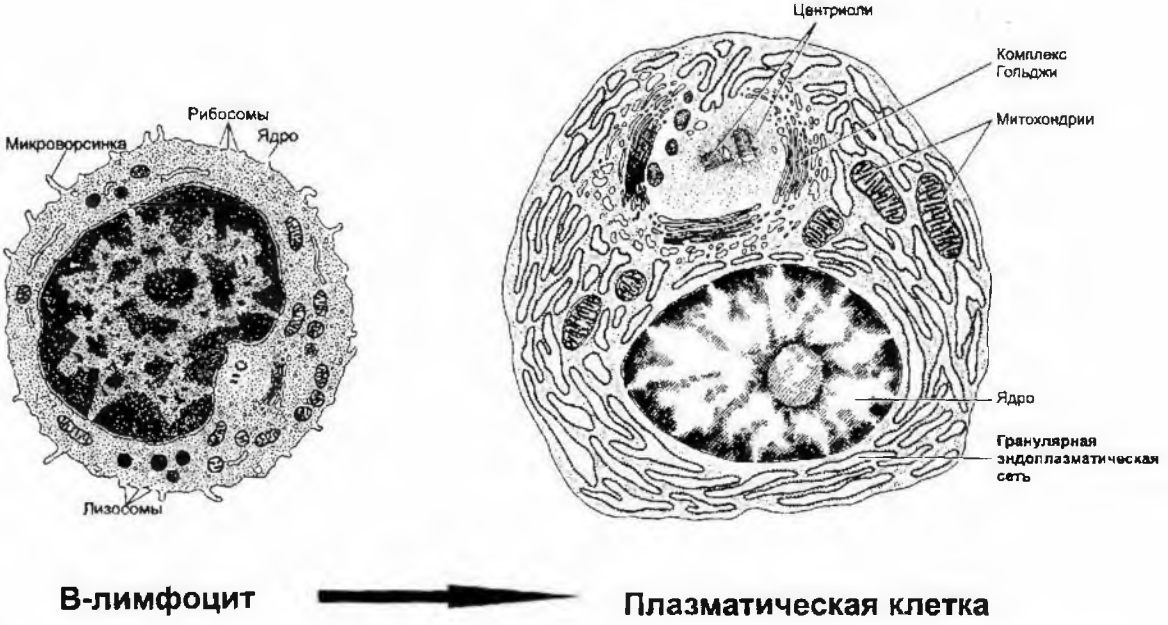


Рис. 28–1. В-лимфоцит и плазматическая клетка [11]. Активированные В-лимфоциты, т.е. получившие информацию о структуре конкретной антигенной детерминанты и сигнал к пролиферации, размножаются и дифференцируются. Конечный этап совокупности дифференцированного потомства В-лимфоцита — клон плазматических клеток, синтезирующих АТ (Ig) именно к этой, и только к этой, антигенной детерминанте. Обратите внимание, что в цитоплазме плазматической клетки находится огромное количество синтезирующего белок аппарата — гранулярной эндоплазматической сети.

из основных классов белков крови, составляя 20% массы белка плазмы. Гены, кодирующие синтез известных классов Ig (IgA, IgD, IgE, IgG и IgM), расположены в хромосомах 2, 14 и 22.

- **Связывание антигена** (рис. 28-2). Молекула Ig состоит из двух лёгких (L-цепи) и двух тяжёлых цепей (H-цепи). В цепях различают вариабельную область (V-область) в N-концевой части и постоянную, или константную, область (C-область). V-область у разных АТ варьирует. V-области L- и H-цепей образуют **Ar-связывающий центр** — участок связывания с антигенной детерминантой. Константная область молекулы Ig имеет **Fc-фрагмент**, определяющий специфичность связывания молекулы Ig с клетками-эффекторами, несущими на своей поверхности рецепторы Fc-фрагмента.

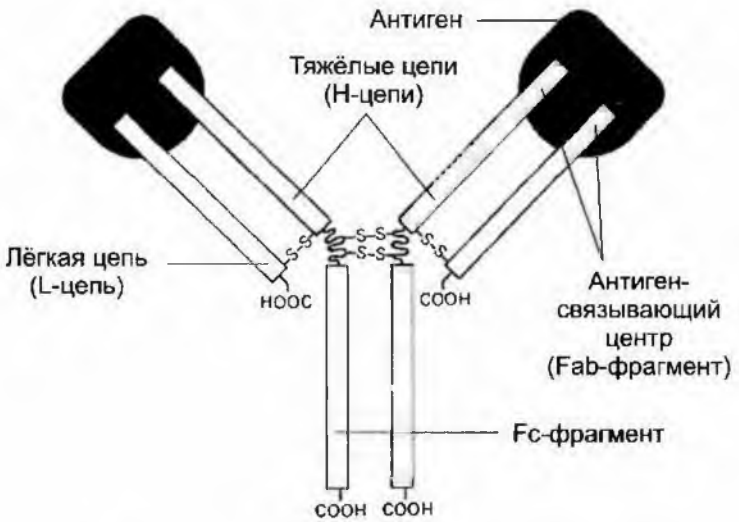


Рис. 28-2. Структура иммуноглобулина [11]. Молекула иммуноглобулина состоит из двух идентичных тяжёлых (H) и двух идентичных лёгких (L) цепей. N-концевые области L- и H-цепей образуют два Ar-связывающих центра (Fab-фрагмент). Fc-фрагмент молекулы взаимодействует со своим рецептором в мембране различных типов клеток (макрофаг, нейтрофил, тучная клетка).

Иммунокомпетентные клетки

К иммунокомпетентным клеткам, обеспечивающим выполнение функций иммунной системы, относятся антигенпредставляющие клетки, Т- и В-лимфоциты и NK-клетки.

- **Антигенпредставляющие клетки**. К Аг-представляющим клеткам относятся макрофаги, отростчатые (дендритные) клетки лимфатических узлов и селезёнки, клетки Лангерханса эпидермиса, М-клетки в лимфатических фолликулах пищеварительного тракта, дендритные эпителиальные клетки вилочковой железы. Эти клетки захватывают, обрабатывают (процессируют) и представляют Аг на своей поверхности Т-лимфоцитам-хелперам (рис. 28-3).
- **Т-лимфоциты** отвечают за клеточный иммунный ответ, а также *помогают* реагировать на Аг В-лимфоцитам при гуморальном иммунном ответе. В организме человека содержится около 10^{18} различных рецепторов Т-клеток. Каждый Т-лимфоцит содержит Ig-подобный интегральный мембранный гликопротеин — рецептор Т-лимфоцитов строго одной специфичности, т.е. взаимодействующий только с одним Аг. В клеточной мембране рецептор Т-лимфоцитов связан с Аг CD3. Т-клетки по экспрессии дифференцировочных Аг CD подразделяют на $CD4^+$ и $CD8^+$.
  - ✧ **$CD4^+$-лимфоциты**. Т-клетки, содержащие мембранные молекулы CD4, подразделяются на регуляторные (Т-хелперы, или Т1-хелперы) и эффекторные (Т2-хелперы, или $Т_{ГЗТ}$).
    - ✦ **Т-хелперы** при взаимодействии с Аг-представляющими клетками специфически распознают Аг, а при взаимодействии с В-клетками индуцируют гуморальный иммунный ответ (см. рис. 28-3).
    - ✦ $Т_{ГЗТ}$ (Т-эффекторы реакций гиперчувствительности замедленного типа) опосредуют реакции гиперчувствительности замедленного типа (см. далее).
  - ✧ **$CD8^+$-лимфоциты**. Мембранные Аг CD8 экспрессируют субпопуляции Т-клеток, подразделяемые на регуляторные (супрессоры) и эффекторные (цитотоксические Т-лимфоциты).
    - ✦ **Т-супрессоры** регулируют интенсивность иммунного ответа, подавляя активность $CD4^+$-клеток.
    - ✦ **Цитотоксические Т-лимфоциты** (Т-киллеры) лизируют клетки-мишени, которые несут чужеродные Аг или видо-

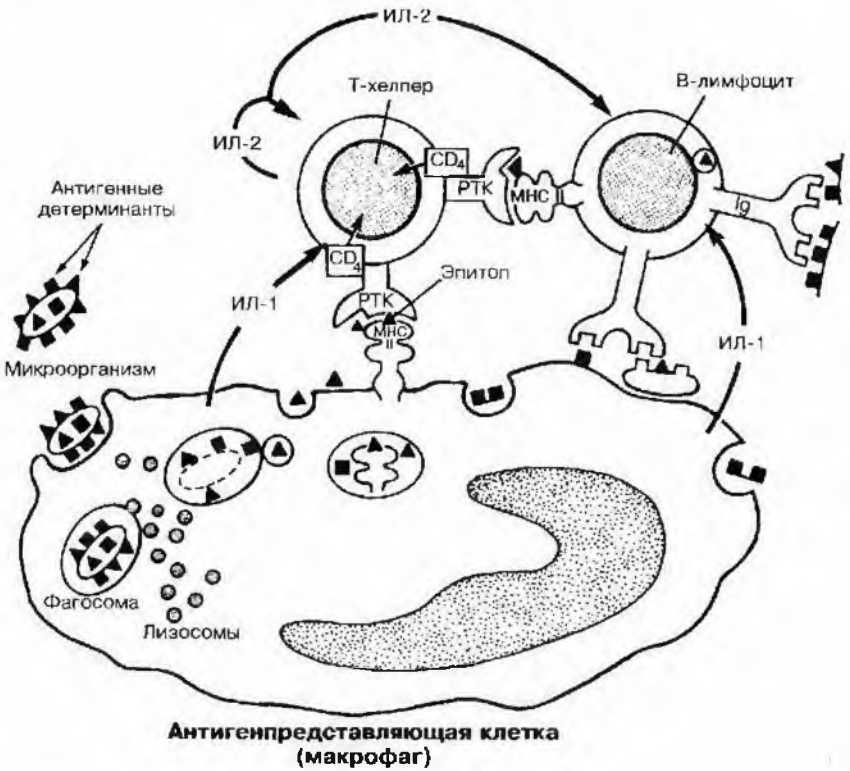


Рис. 28-3. Взаимодействие клеток в ходе гуморального иммунного ответа [16]. Рецептор Т-хелпера (РТК) распознаёт Аг-детерминанту (эпитоп), экспрессированную на поверхности Аг-представляющей клетки вместе с молекулой класса II MHC. Во взаимодействии участвует дифференцировочный Аг Т-хелпера — CD4. В результате подобного взаимодействия Аг-представляющая клетка секретирует ИЛ-1, стимулирующий в Т-хелпере синтез и секрецию ИЛ-2, а также синтез и встраивание в плазматическую мембрану того же Т-хелпера рецепторов ИЛ-2 (ИЛ-2 также стимулирует пролиферацию Т-хелперов). Отбор В-лимфоцитов проводится при взаимодействии Аг с Fab-фрагментами АТ (Ig) на поверхности этих клеток (правая часть рисунка). Эпитоп этого Аг в комплексе с молекулой MHC класса II распознаёт рецептор Т-хелпера, после чего из Т-лимфоцита секретируются цитокины, стимулирующие пролиферацию В-лимфоцитов и их дифференцировку в плазматические клетки, которые синтезируют АТ к данному Аг.

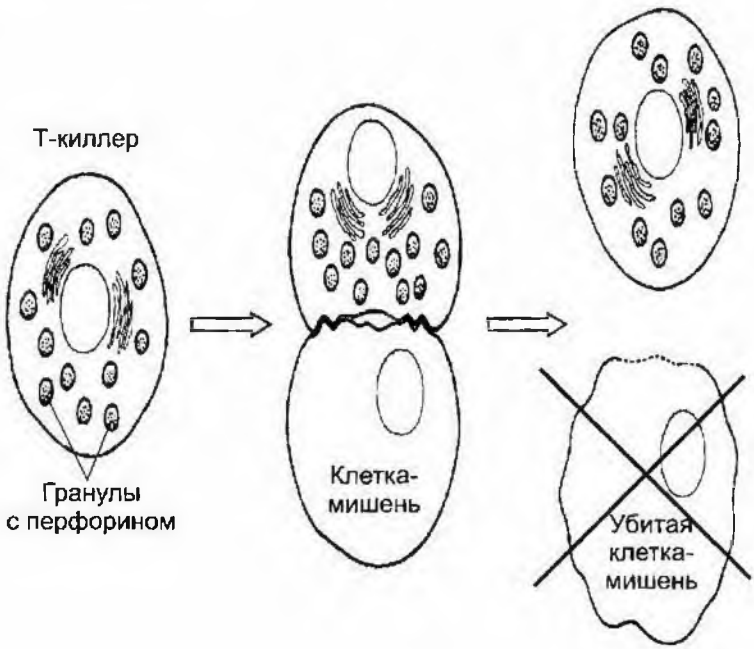


Рис. 28-4. Уничтожение клетки-мишени цитотоксическим Т-лимфоцитом [11]. При сближении Т-лимфоцита с клеткой-мишенью после специфического взаимодействия мембранных молекул клеток-партнёров Т-лимфоцит убивает клетку-мишень.

изменённые собственные Аг — аутоантигены (например, клетки опухолей, трансплантатов, инфицированные вирусами; клетки, несущие Аг). Цитотоксический эффект Т-киллеров реализуется через образование в клетках-мишенях пор (под действием особых белков — перфоринов). Нарушение осмотического баланса с внеклеточной средой приводит к гибели клетки.

- **В-лимфоциты** (менее 10% лимфоцитов крови) отвечают за гуморальный иммунный ответ. В мембране всех В-лимфоцитов содержится рецептор Аг — мономер IgM. В организме имеется около 10^{14} связанных с мембраной форм иммуноглобулинов. Однако каждой В-клетке присущ только один вид

иммуноглобулина. Продолжительность жизни большинства В-лимфоцитов (если они не активируются Аг!) не превышает десяти дней. Различают две подгруппы В-клеток — эффекторные и клетки памяти.

- ✧ **Эффекторные В-лимфоциты**. Активированные В-лимфоциты размножаются и дифференцируются в плазматические клетки (см. рис. 28-1), вырабатывающие АТ — Ig всех известных классов.
- ✧ **В-лимфоциты иммунологической памяти** — долгоживущие рециркулирующие малые лимфоциты. Они не превращаются в плазматические клетки, но сохраняют иммунную «память» об Аг. Клетки памяти активируются при повторной их стимуляции тем же самым Аг. В этом случае В-лимфоциты памяти (при обязательном участии Т-хелперов и ряда других факторов) обеспечивают быстрый синтез большого количества специфических АТ, взаимодействующих с чужеродным Аг, и развитие эффективного иммунного ответа.

- **NK-клетки** (естественные киллеры) — лимфоциты, лишённые характерных для Т- и В-клеток поверхностных CD-детерминант. Эти клетки составляют около 5% всех циркулирующих лимфоцитов, содержат цитолитические гранулы с перфорином и уничтожают трансформированные, инфицированные вирусами и чужеродные клетки. Идентификация клеток-мишеней не связана с необходимостью для NK-клеток узнавать белки MHC (главный комплекс гистосовместимости) на поверхности клеток-мишеней, как это происходит с Т-киллерами.

Главный комплекс гистосовместимости

Лейкоцитарные Аг HLA главного комплекса гистосовместимости MHC определяют биологическую индивидуальность каждого человека. HLA-молекулы, кодируемые генами MHC, подразделяются на два класса: гликопротеины **MHC класса I** (HLA-A, HLA-B и HLA-C) представлены на поверхности практически всех клеток, а Аг **MHC класса II** (HLA-D, HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR) экспрессированы преимущественно на мембране иммунокомпетентных клеток, включая макрофаги, моноциты, Т- и В-лимфоциты. Неиммунокомпетентные соматические клетки в нормальных условиях не экспрессируют молекулы Аг класса II.

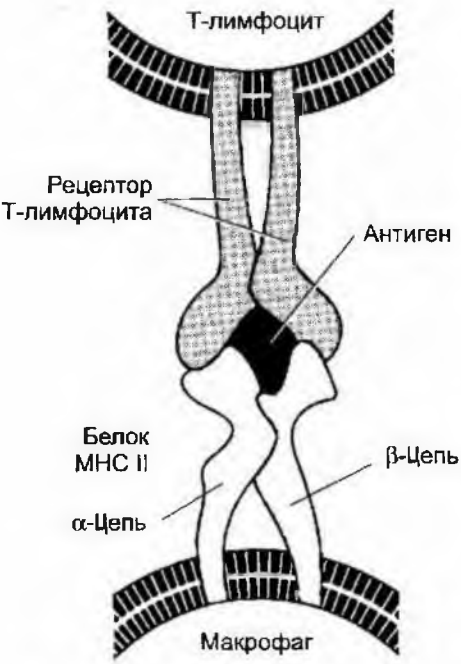


Рис. 28-5. Распознавание антигена рецептором Т-лимфоцита [11]. Каждый Ag MHC состоит их разных цепей — α- и β-. При помощи рецептора Т-лимфоцита Т-клетка распознаёт Ag, при условии, что он находится в комплексе с молекулой MHC. Вместе с Т-хелпером в процессе также участвует CD4, который свободным концом связывается с молекулой MHC. Распознаваемый Т-клеткой Ag имеет два участка: один взаимодействует с молекулой MHC, другой (эпитоп) связывается с рецептором Т-лимфоцита. Подобный же тип взаимодействия, но с участием CD8, характерен для процесса распознавания цитотоксическим Т-лимфоцитом Ag, связанного с молекулой MHC класса I.

Молекулы MHC контролируют иммунный ответ. Так, Ag MHC II участвуют в представлении Ag Т-клеткам (рис. 28-5) и во взаимодействии Т- и В-лимфоцитов. Ag MHC I и MHC II распознаются поверхностно-клеточными дифференцировочными Ag CD (MHC I с CD8, MHC II с CD4).

Цитокины (известно не менее ста, устаревшие наименования — лимфокины, монокины) — межклеточные медиаторы, осуществляющие через специфические рецепторы взаимодействия между клетками, вовлекаемыми в защитный (в том числе иммунный) ответ. Для иммунной защиты в особенности важны интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухоли, колониестимулирующие факторы, разные факторы роста.

Органы иммунной системы

Иммунная система состоит из центральных (первичных) и периферических (вторичных) органов.

- **Центральные лимфоидные органы** — костный мозг и тимус. Здесь лимфоциты дифференцируются из клеток-предшественниц,

размножаются и созревают. Т-клетки созревают в тимусе, а В-лимфоциты — в печени плода и костном мозге взрослого организма. В ходе дифференцировки в центральных органах лимфоциты начинают экспрессировать рецепторы, которые в дальнейшем могут связываться с Аг. В центральных органах отбираются и выживают те лимфоциты (тимоциты), которые толерантны (невосприимчивы) к собственным Аг. Таким образом, в центральных органах *происходит антигеннезависимое деление и созревание лимфоцитов*, которые впоследствии мигрируют в периферические органы иммунной системы.

- **Периферические лимфоидные органы** — селезёнка, лимфатические узлы, лимфоидная ткань слизистых оболочек (лимфатические фолликулы, миндалины). В периферических лимфоидных органах антигенпредставляющие клетки, Т- и В-лимфоциты участвуют в иммунном ответе, здесь образуются эффекторные клетки и клетки памяти. Таким образом, в периферических органах происходит и *антигеннезависимая*, и *антигензависимая пролиферация и дифференцировка лимфоцитов*. Как правило, лимфоциты впервые контактируют с Аг именно в периферических лимфоидных органах.
- **Клоны и циркуляция лимфоцитов**. В организме здорового человека в процессе лимфопоэза образуется более 10^9 разновидностей однородных клонов лимфоцитов (как В-, так и Т-лимфоцитов). При этом каждый клон экспрессирует только один вид специфического антигенсвязывающего рецептора. Большинство лимфоцитов периферических органов иммунной системы не закрепляются в них навсегда. Они постоянно циркулируют с кровью и лимфой не только между различными лимфоидными органами, но и во всех других органах и тканях организма. Именно при циркуляции лимфоцитов реализуется *функция иммунологического надзора*.

Иммунные реакции и состояния

Взаимодействие клеток при иммунном ответе

И клеточный, и гуморальный иммунный ответ состоит из двух фаз. В первой фазе Аг активирует те лимфоциты, которые его распознают. Во второй (эффекторной) фазе эти лимфоциты координируют иммунный ответ, направленный на устранение Аг.

- ✧ В гуморальном иммунном ответе эффекторными являются антигенпредставляющие клетки и В-лимфоциты, а регуляцию антителообразования осуществляют Т-хелперы и Т-супрессоры.
- ✧ В клеточном иммунном ответе эффекторными клетками являются цитотоксические Т-лимфоциты, активность которых регулируют Т-хелперы и Т-супрессоры.

Иммунологическая толерантность (от лат. *tolerantia* — терпимость) — состояние, при котором иммунный ответ на специфический Аг не развивается. Другими словами, иммунная система должна различать «своё» и «чужое» и атаковать чужеродные Аг, не повреждая при этом собственные. Иммунный ответ против собственных тканей организма в нормальных условиях не развивается, т.е. *иммунная система толерантна к собственным Аг и не толерантна к чужеродным*. Различают врождённую и приобретённую толерантность. Врождённая толерантность развивается в вилочковой железе (тимус) в результате отбора клонов лимфоцитов. Приобретённую толерантность обеспечивает активация Т-супрессоров. Толерантность по отношению к собственным Аг может нарушаться, в результате чего развиваются *аутоиммунные заболевания*.

Деятельность иммунной системы взаимосвязана с эндокринной и нервной системой

Известно, что характер физиологического ответа на стресс существенно сказывается на уровне активности иммунной системы. Как следствие этого, люди, испытывающие физиологический стресс в связи с потерей близких или другими испытаниями, легко подвержены заболеваниям. Пока нельзя дать немедленный и точный ответ, каковы механизмы, связывающие подобные явления, однако имеется много сведений о взаимодействии между тремя системами через гормоны, нейромедиаторы и цитокины. Иммунная, эндокринная и нервная системы используют значительное число одних и тех же рецепторов, синтезируют и секретируют одни и те же молекулы. Соответственно, сила индивидуального иммунного ответа зависит не только от типа антигена или возраста и генетической наследственности, но и от образа жизни, эмоционального характера и способности справляться со стрессом.

ЦНС и вегетативная нервная система модулируют иммунные функции

Во время иммунного ответа цитокины типа интерлейкина-1 побуждают нейроны паравентрикулярного гипоталамуса выделять кортиколиберин. Эта реакция является начальной фазой физиологического *стресс-ответа,* целью которого является возвращение человека к нормальному гомеостазу. Кортиколиберин воздействует на гипофиз, стимулируя экспрессию проопиомелакортина, который превращается в бета-эндорфин и АКТГ. АКТГ стимулирует выделение кортикостероидов надпочечниками. Все эти факторы могут непосредственно связываться с рецепторами иммунных клеток. Результатом является либо общее торможение иммунной системы, либо её поддержка, особенно во время острого стресса.

Активация стресс-ответа кортиколиберином стимулирует *симпатическую нервную систему*, вызывая выделение норадреналина. Цитокины, выделяемые иммунными клетками, клетками микроглии и астроцитами ЦНС, также могут активировать её. ЦНС посылает сигналы по вегетативным нервам к селезёнке и лимфатическим узлам, окончания нервных волокон которых располагаются в непосредственной близости к Т-лимфоцитам и макрофагам. Эти иммунные клетки так же, как и В-клетки, экспрессируют бета-адренегические рецепторы (субтипа бета-2), и их активация тормозит клеточные функции. Так, адренергическая стимуляция Т-клеток уменьшает экспрессию ими интегринов, нарушая миграцию Т-клеток из сосудов в ткани. Этим объясняется значительное содержание Т-клеток в крови вскоре после стрессорного воздействия.

Симпатические нервные окончания и мозговой слой надпочечников выделяют *эндорфины и энкефалины*. Эти опиоидные пептиды противодействуют ответу организма на стресс и помогают поддерживать гомеостаз во время физиологического и психологического стресса. Иммунные ответы на различные опиоиды зависят от субтипа и концентрации нейропептидов. *Мелатонин*, гормон шишковидной железы, регулирует опиоидную сеть и, следовательно, иммунную систему.

Влияние иммунных клеток на ЦНС. Модулирующее действие гормонов

Лимфокины и тимокины, согласно последним данным, поступают из периферической иммунной системы в ЦНС. Так,

интерлейкин-1 является потенциальным митогеном клеток астроглии. Кроме того, он действует на гипоталамические клетки, вызывая лихорадку. Интерлейкин-2 способствует делению и созреванию олигодендроцитов, а интерлейкин-3 поддерживает выживание холинергических нейронов. $CD4^+$-Т клетки и макрофаги синтезируют *нейропептиды:* вазоактивный интестинальный пептид (VIP) и гипофизарный пептид, активированный аденилатциклазой.

До недавнего времени считалось, что мозг лишён периферических иммунных клеток. Сейчас установлено, что иммунные клетки способны проходить через гематоэнцефалический барьер и поступать в ЦНС, где они могут служить пусковым механизмом аутоиммунных заболеваний. Однако более вероятно, что нейрональные аутоиммунные клетки, находящиеся в ЦНС, выполняют регулирующие физиологические функции. Например, они могут участвовать в поддержании когнитивных функций мозга.

Многие гормоны имеют связи с иммунными функциями. Например, клетки иммунной системы синтезируют и используют *тиреотропный гормон,* известный как регулятор метаболических функций. *Гормон роста, пролактин,* женские и мужские *половые гормоны и лептин* являются примерами гормонов, которые недвусмысленно модулируют иммунную систему. Типичным для гормонов образом они оказывают разнообразное воздействие на многие клетки-мишени в зависимости от концентрации гормона, характера тканевых мишеней и среды.

Обобщение главы

Неспецифическая защита организма является врождённой. Она включает поверхностные анатомические барьеры (эпителий кожи и слизистых оболочек) и комплекс клеточных и гуморальных факторов внутренней среды.

В иммунную систему входят главные иммунологические органы: тимус, селезенка, костный мозг и лимфатическая система. Кроме того, она включает клетки и неклеточные элементы, входящие в состав каждой ткани организма.

Целью иммунной системы является различение между собственными и чужеродными молекулами внутри нашего организма, толерантность к нормальным веществам собственного организма и ликвидация любой проникшей в организм чужеродной субстанции.

Для борьбы с чужеродными субстанциями используются системы врождённого и приобретённого (адаптивного) иммунитета. Система врождённого иммунитета отвечает немедленно на общие иммуногены, система приобретённого иммунитета, которая изменяется в течение жизни и имеет память, отвечает на повторную встречу с антигеном более мощной реакцией.

Врождённый и приобретённый иммунитет работают совместно таким образом, что иммунный ответ приспособлен к виду и тяжести воздействия.

Приобретённый иммунитет представляет собой задержанный, но высокоэффективный иммунный ответ против специфических антигенов. Приобретённый иммунитет подразделяется на клеточный, мишенями которого служат инфицированные клетки, а исполнителями – Т-клетки, и гуморальный иммунитет, который подавляет инфекционные агенты в крови и тканях посредством В-клеток и их антител.

В- и Т-клетки содержат антигенспецифические рецепторы. В-клетки связывают непосредственно антиген, Т-клетки – антиген, представленный комплексом MHC белков.

Стимуляция антигеном и другими сигналами побуждает Т-лимфоциты клонировать эффекторные клетки и клетки памяти.

Активированные В-клетки превращаются в антитела, продуцирующие плазматические клетки и клетки памяти.

Антитела представляют собой специфически связывающие антигены белки, которые нейтрализуют и опсонизируют антиген и стимулируют комплемент к участию во многих иммунных реакциях. Антитела встречаются в пяти изотипах со специальными функциями.

Деятельность иммунной системы тесно переплетена с деятельностью эндокринной и нервной системы при поддержании гомеостаза организма.

Глава 29

ФИЗИОЛОГИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Физическая активность человека, требующая больше энергии, чем её вырабатывается в покое, является *физической нагрузкой.* Во время физической нагрузки изменяется внутренняя среда организма, вследствие чего нарушается гомеостаз. Потребность мышц в энергии обеспечивается комплексом адаптационных процессов в различных тканях организма. В главе рассмотрены физиологические показатели, которые изменяются под влиянием резкой физической нагрузки, а также клеточные и системные механизмы адаптации, лежащие в основе повторной или хронической мышечной активности.

ОЦЕНКА МЫШЕЧНОЙ АКТИВНОСТИ

Отдельный эпизод мышечной работы или «острая нагрузка» вызывает ответные реакции организма, которые отличаются от реакций, возникающих при хронической нагрузке, другими словами при *тренировке.* Формы мышечной работы также могут различаться. Количество участвующей в работе мышечной массы, интенсивность усилий, их продолжительность и тип мышечных сокращений (изометрические, ритмические) влияют на ответы организма и характеристики приспособительных реакций. Основные изменения, возникающие в организме во время физической нагрузки, связаны с повышенным потреблением энергии скелетными мышцами, которое может возрастать с 1,2 до 30 ккал/мин, т.е. в 25 раз. Поскольку непосредственно измерить потребление АТФ во время физической нагрузки нельзя (оно происходит на субклеточном уровне), используется косвенная оценка энергетических затрат — измерение *поглощаемого при дыхании кислорода.* На рис. 29-1 показано потребление кислорода до, во время и после лёгкой равномерной работы.

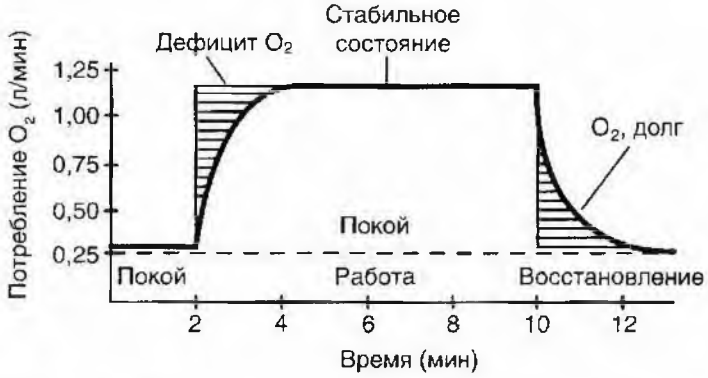


Рис. 29-1. Потребление кислорода до, во время лёгкой нагрузки и после неё.

Поглощение кислорода и, следовательно, образование АТФ увеличиваются до того момента, пока не будет достигнуто устойчивое состояние, при котором образование АТФ адекватно его потреблению при работе мышц. Постоянный уровень потребления кислорода (образование АТФ) поддерживается, пока не изменится интенсивность работы. Между началом работы и увеличением потребления кислорода до какого-то постоянного уровня происходит задержка, называемая *кислородным долгом или дефицитом. Дефицит кислорода* — период времени между началом мышечной работы и ростом потребления кислорода до достаточного уровня. В первые минуты после сокращения наблюдается избыток поглощения кислорода, так называемый *кислородный долг* (см. рис. 29-1). «Избыток» потребления кислорода в востановительном периоде — результат множества физиологических процессов. Во время динамической работы у каждого человека свой предел максимальной мышечной нагрузки, при которой поглощение кислорода не увеличивается. Этот предел называется *максимальным потреблением кислорода (VO_{2max})*. Он в 20 раз превышает потребление кислорода в состоянии покоя и не может быть выше, но при соответствующей тренировке его можно увеличить. Максимальное поглощение кислорода, при прочих равных условиях, уменьшается с возрастом, при постельном режиме и ожирении.

Реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку

При увеличении энергетических затрат во время физической работы требуется больше продукции энергии. Окисление пищевых веществ производит эту энергию, а сердечно-сосудистая система доставляет кислород работающим мышцам.

Сердечно-сосудистая система в условиях динамической нагрузки

Локальный контроль кровотока обеспечивает условия, при которых только работающие мышцы с увеличенными метаболическими потребностями получают больше крови и кислорода. Если работают только нижние конечности, мышцы ног получают увеличенное количество крови, в то время как кровоток мышц верхних конечностей остаётся неизменным или пониженным. В покое скелетные мышцы получают только небольшую часть сердечного выброса. При *динамической нагрузке* и общий сердечный выброс, и относительный и абсолютный кровоток, направленные к работающим скелетным мышцам, значительно усиливаются (табл. 29-1).

Таблица 29-1. Распределение кровотока в покое и при динамической нагрузке у спортсмена

Область	Покой, мл/мин	%	Тяжёлая нагрузка, мл/мин	%
Внутренние органы	1,4	24	300	1
Почки	1,1	19	900	4
Коронарные сосуды	250	4	1,0	4
Скелетные мышцы	1200	21	22,0	86
Кожа	500	9	600	2
Мозг	750	13	750	3
Другие органы	600	10	100	0,5
Общий сердечный выброс	5,8	100	25,65	100

Во время динамической мышечной работы в контроль над сердечно-сосудистой системой вовлечена системная регуляция (сердечно-сосудистые центры в мозге, с их вегетативными эффекторными нервами к сердцу и резистивным сосудам) вместе с локальной регуляцией. Уже перед началом мышечной деятельности её

программа формируется в мозге. Прежде всего активируется моторная кора: общая активность нервной системы приблизительно пропорциональна мышечной массе и её рабочей интенсивности. Под влиянием сигналов моторной коры сосудодвигательные центры уменьшают тоническое воздействие блуждающего нерва на сердце (в связи с чем увеличивается частота сердечных сокращений) и переключают артериальные барорецепторы на более высокий уровень. В активно работающих мышцах образуется молочная кислота, которая стимулирует мышечные афферентные нервы. Афферентные сигналы поступают в сосудодвигательные центры, которые увеличивают влияние симпатической системы на сердце и системные резистивные сосуды. Одновременно с этим *мышечная хеморефлекторная активность* внутри работающих мышц понижает Po_2, увеличивает содержание оксида азота и сосудорасширяющих простагландинов. В результате комплекс локальных факторов расширяет артериолы, несмотря на повышение симпатического сосудосуживающего тонуса. Активация симпатической системы увеличивает сердечный выброс, а локальные факторы в коронарных сосудах обеспечивают их расширение. Высокий симпатический вазоконстрикторный тонус ограничивает кровоток в почках, сосудах внутренних органов и неактивных мышцах. Кровоток в неактивных областях может падать на 75% в условиях тяжёлой работы. Повышение сосудистого сопротивления и уменьшение объёма крови помогают поддерживать АД во время динамической нагрузки. В противоположность редуцированному кровотоку в висцеральных органах и неактивных мышцах, саморегуляторные механизмы мозга поддерживают кровоток на постоянном уровне, независимо от нагрузки. Кожные сосуды остаются суженными только до тех пор, пока не возникнет потребность в терморегуляции. Во время чрезмерной нагрузки симпатическая активность может ограничить сосудорасширение в работающих мышцах. Продолжительная работа в условиях высокой температуры сопряжена с повышенным кровотоком в коже и интенсивным выделением пота, приводящим к уменьшению объёма плазмы, что может вызвать возникновение гипертермии и гипотонии.

Реакции сердечно-сосудистой системы на изометрическую нагрузку

Изометрическая нагрузка (статическая мышечная активность) вызывает несколько иные сердечно-сосудистые реакции. Крово-

ток в мышцах и сердечный выброс возрастают по сравнению с покоем, но высокие средние значения внутримышечного давления ограничивают увеличение кровотока по сравнению с ритмической работой. В статически сокращённой мышце промежуточные продукты обмена в условиях слишком слабого снабжения кислородом появляются очень быстро. В условиях анаэробного метаболизма увеличивается выработка молочной кислоты, возрастает соотношение АДФ/АТФ и развивается утомление. Поддержание только 50% максимального потребления кислорода уже затруднительно после 1-й минуты и не может продолжаться более 2 мин. Длительный устойчивый уровень напряжения может поддерживаться на уровне 20% от максимума. Факторы анаэробного метаболизма в условиях изометрической нагрузки запускают мышечные хеморефлекторные ответы. Кровяное давление значительно повышается, а сердечный выброс и частота сердцебиений меньше, чем при динамической работе.

Реакции сердца и сосудов на разовые и постоянные мышечные нагрузки

Однократная интенсивная мышечная работа активирует симпатическую нервную систему, что повышает частоту и сократимость сердца пропорционально затраченным усилиям. Повышенный венозный возврат также способствует производительности сердца при выполнении динамической работы. Сюда включается «мышечный насос», сдавливающий вены во время ритмических сокращений мышц, и «дыхательный насос», который от вдоха к вдоху увеличивает осцилляции внутригрудного давления. Максимальная динамическая нагрузка вызывает максимальную частоту сокращений сердца: даже блокада блуждающего нерва не может более увеличить частоту сокращений сердца. Ударный объём достигает своего потолка при умеренной работе и не изменяется при переходе на максимальный уровень работы. Повышение кровяного давления, увеличение частоты сокращений, ударного объёма и сократимости миокарда, возникающие во время работы, повышают потребность миокарда в кислороде. Линейное увеличение коронарного кровотока во время работы может достигать величины, в 5 раз превышающей исходный уровень. Локальные метаболические факторы (оксид азота, аденозин и активация АТФ-чувствительных К-каналов) действуют сосудорасширяюще на коронарные рези-

стивные сосуды. Поглощение кислорода в коронарных сосудах в состоянии покоя высокое; оно увеличивается при работе и достигает 80% доставляемого кислорода.

Адаптация сердца к хроническим мышечным перегрузкам в значительной степени зависит от того, несёт ли выполняемая работа опасность возникновения патологических состояний. Примерами служат увеличение объёма левого желудочка, когда работа требует высокого кровотока и гипертрофия левого желудочка создаётся высоким системным артериальным давлением (высокая постнагрузка). Следовательно, у людей, адаптированных к продолжительной, ритмической физической нагрузке, которая сопровождается относительно низким АД, левый желудочек сердца имеет большой объём при нормальной толщине его стенок. У людей, привыкших к длительным изометрическим сокращениям, увеличена толщина стенки левого желудочка при нормальном объёме и повышенном давлении. Большой объём левого желудочка у людей, занятых постоянной динамической работой, обусловливает урежение ритма и рост сердечного выброса. Одновременно усиливается тонус блуждающего нерва и понижается β-адренергическая чувствительность. Тренировка на выносливость частично измененяет потребление миокардом кислорода, влияя, таким образом, на коронарный кровоток. Поглощение кислорода миокардом приблизительно пропорционально соотношению «частота сокращений сердца, умноженная на среднее артериальное давление», и поскольку в результате тренировки уменьшается частота сердечных сокращений, коронарный кровоток в условиях стандартной фиксированной субмаксимальной нагрузки параллельно уменьшается. Тренировка, тем не менее, увеличивает пиковый коронарный кровоток, уплотняя капилляры миокарда, и увеличивает капиллярную обменную ёмкость. Тренировка также улучшает опосредованную эндотелием регуляцию, оптимизирует ответы на аденозин и контроль внутриклеточного свободного кальция в ГМК коронарных сосудов. Сохранение эндотелием сосудорасширяющей функции является важнейшим фактором, обусловливающим положительное влияние хронической физической активности на коронарное кровообращение.

Действие физической тренировки на липиды крови

Постоянная динамическая мышечная работа связана с увеличением уровня циркулирующих липопротеинов высокой плот-

ности (ЛПВП) и уменьшением липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). В связи с этим соотношение ЛПВП и содержания общего холестерина увеличивается. Такие изменения в холестериновых фракциях наблюдаются в любом возрасте, при условии что физическая нагрузка регулярна. Масса тела снижается, и увеличивается чувствительность к инсулину, что типично для людей сидячего образа жизни, начавших регулярные занятия физической культурой. У людей, у которых в связи с очень высоким уровнем липопротеинов и возникает риск коронарных заболеваний сердца, физическая нагрузка является необходимым дополнением к ограничениям в диете и средством похудания, что способствует снижению ЛПНП. Регулярная нагрузка улучшает жировой метаболизм и увеличивает клеточную метаболическую ёмкость, благоприятствуя β-окислению свободных жирных кислот, а также улучшает в мышечной и жировой ткани липопротеазную функцию. Изменения в липопротеиновой липазной деятельности вместе с увеличением лецитин-холестериновой ацилтрансферазной активности и аполипопротеинами A-I синтеза повышают уровень циркуляции ЛПВП.

Регулярная физическая активность в профилактике и лечении некоторых сердечно-сосудистых заболеваний

Изменения в соотношении ЛПВП общего холестерина, которые возникают при регулярной физической активности, уменьшают риск развития атеросклероза и заболеваний коронарных сосудов у активных людей, в сравнении с людьми, ведущими сидячий образ жизни. Установлено, что прекращение активной физической деятельности является фактором риска заболеваний коронарных артерий сердца, который так же значим, как гиперхолестеринемия, повышенное давление и курение. Риск уменьшается, как отмечалось ранее, в связи с изменением характера липидного обмена, уменьшением потребности в инсулине и повышением чувствительности к инсулину, а также за счет снижения β-адренергической реактивности и повышением тонуса блуждающего нерва. Регулярная мышечная нагрузка часто (но не всегда) уменьшает АД в покое. Установлено, что снижение АД связано со снижением тонуса симпатической системы и падением системного сосудистого сопротивления.

Дыхание и физическая нагрузка

Увеличение дыхания — очевидный физиологический ответ на физическую нагрузку.

Рис. 29-2 показывает, что минутная вентиляция в начале работы увеличивается линейно с увеличением интенсивности работы и затем, достигнув какой-то точки в районе максимума, становится сверхлинейной. Благодаря нагрузке усиливает поглощение кислорода и выработка диоксида углерода работающими мышцами. Адаптация дыхательной системы заключается в исключительно точном поддержании гомеостаза этих газов в артериальной крови. При лёгкой или умеренной работе артериальное Po_2 (и, следовательно, содержание кислорода), Pco_2 и pH остаются без изменений на уровне покоя. Дыхательные мышцы, участвующие в увеличении вентиляции и прежде всего в увеличении дыхательного объёма, не создают ощущения одышки. При более интенсивной нагрузке уже на полпути от покоя к максимальной динамической работе молочная кислота, образующаяся в работающих мышцах, начинает появляться в крови. Это наблюдается тогда, когда молочная кислота образуется быстрее, чем (удаляется) метаболизирует-

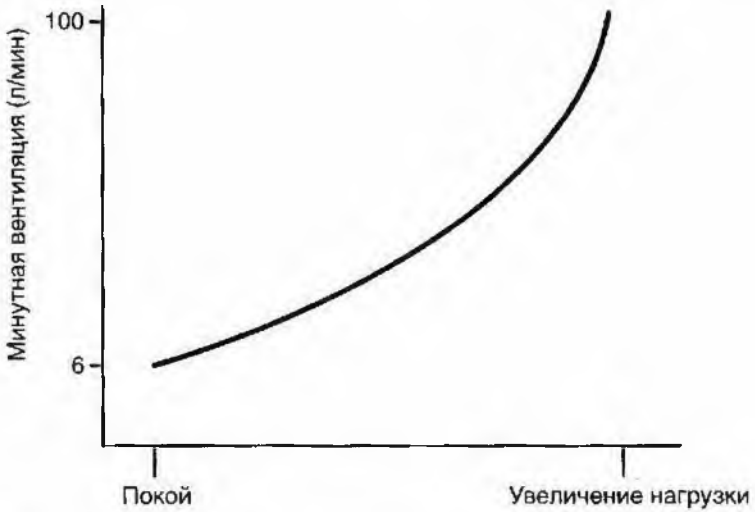


Рис. 29-2. Зависимость минутной вентиляции от интенсивности физической нагрузки.

ся. Эта точка, которая зависит от типа работы и состояния тренированности испытуемого, называется *анаэробным* или *лактатным* порогом. Лактатный порог для конкретного человека, выполняющего определённую работу, относительно постоянен. Чем выше лактатный порог, тем выше интенсивность продолжительной работы. Концентрация молочной кислоты градуально увеличивается вместе с интенсивностью работы. При этом всё больше и больше мышечных волокон переходит на анаэробный метаболизм. Почти полностью диссоцированная молочная кислота вызывает метаболический ацидоз. Во время работы здоровые лёгкие отвечают на ацидоз дальнейшим увеличением вентиляции, снижением уровня артериального P_{CO_2} и поддержанием pH артериальной крови на нормальном уровне. Этот ответ на ацидоз, который подстёгивает нелинейную вентиляцию лёгких, может встречаться при напряжённой работе (см. рис. 29-2). В определённых пределах работы дыхательная система полностью компенсирует снижение pH, вызванное молочной кислотой. Однако при тяжелейшей работе вентиляционная компенсация становится только частичной. В этом случае и pH, и артериальное P_{CO_2} могут падать ниже исходного уровня. Объём вдоха продолжает увеличиваться, пока рецепторы растяжения не ограничат его.

Контрольные механизмы лёгочной вентиляции, обеспечивающие мышечную работу, включают нейрогенные и гуморальные влияния. Частота и глубина дыхания управляются дыхательным центром продолговатого мозга, получающего сигналы от центральных и периферических рецепторов, которые реагируют на изменения pH, артериального P_{O_2} и P_{CO_2}. Кроме сигналов от хеморецепторов в дыхательный центр поступают афферентные импульсы от периферических рецепторов, включая мышечные веретёна, рецепторы растяжения Гольджи и рецепторы давления, расположенные в суставах. Центральные хеморецепторы воспринимают увеличение щелочности при интенсификации мышечной работы, что свидетельствует о проницаемости гематоэнцефалического барьера для CO_2, но не для водородных ионов.

Тренировка не изменяет величину функций дыхательной системы

Воздействие тренировки на дыхательную систему минимально. Диффузионная ёмкость лёгких, их механика и даже лёгочные

объёмы очень мало изменяются при тренировке. Широко распространённое предположение о том, что тренировка улучшает жизненную ёмкость лёгких, неверно: даже нагрузки, рассчитанные специально на увеличение силы дыхательных мышц, повышают жизненную ёмкость только на 3%. Одним из механизмов адаптации дыхательных мышц к физической нагрузке является уменьшение их чувствительности к одышке во время нагрузки. Тем не менее первичные дыхательные изменения при тренировке вторичны по отношению к пониженной выработке молочной кислоты, которая уменьшает потребность в вентиляции при тяжёлой работе.

Реакции мышц и костей на физическую нагрузку

Процессы, происходящие во время работы скелетной мышцы, являются первичным фактором её утомления. Те же самые процессы, повторяясь во время тренировки, способствуют адаптации, благодаря которой увеличивается объём работы и задерживается развитие утомления во время подобной работы. Сокращения скелетных мышц увеличивают также стрессорное воздействие на кости, вызывая специфическую костную адаптацию.

Мышечное утомление не зависит от молочной кислоты

Исторически сложилось представление о том, что увеличение внутриклеточных H^+ (уменьшение pH в клетке) играло главную роль в утомлении мышцы, непосредственно ингибируя актин-миозиновые мостики и приводя тем самым к уменьшению сократительной силы. Хотя очень тяжёлая работа может уменьшать величину $pH < 6{,}8$ (pH артериальной крови может падать до 7,2), имеющиеся данные свидетельствуют, что повышенное содержание H^+ хотя и является значительным фактором в снижении мышечной силы, но не служит исключительной причиной утомления. У здоровых людей утомление коррелирует с накоплением АДФ на фоне нормального или слегка редуцированного содержания АТФ. В этом случае соотношение АДФ/АТФ бывает высоким. Поскольку полное окисление глюкозы, гликогена или свободных жирных кислот до CO_2 и H_2O является основным источником энергии при продолжительной работе, у людей с нарушениями гликолиза или электронного транспорта снижена способность к продолжительной

работе. Потенциальные факторы развития утомления могут возникать централизованно (болевые сигналы от утомлённой мышцы поступают по обратной связи к мозгу и снижают мотивацию и, возможно, уменьшают импульсы от моторной коры) либо на уровне мотонейрона или нервно-мышечного соединения.

Тренировка выносливости увеличивает кислородную ёмкость мышц

Адаптация скелетных мышц к тренировке специфична для формы мышечного сокращения. Регулярные упражнения в условиях небольшой нагрузки способствуют возрастанию окислительной метаболической ёмкости без гипертрофии мышц. Тренировка с усиленной нагрузкой вызывает гипертрофию мышц. Повышенная активность без перегрузки увеличивает плотность капилляров и митохондрий, концентрацию миоглобина и всего ферментативного аппарата для производства энергии. Координация производящей и использующей энергию систем в мышцах обеспечивается даже после атрофии, когда остающиеся сократительные белки адекватно поддерживаются метаболически. Локальная адаптация скелетной мышцы к выполнению длительной работы уменьшает зависимость от углеводов как энергетического топлива и позволяет в большей мере использовать метаболизм жиров, продлевает выносливость и уменьшает накопление молочной кислоты. Снижение содержания молочной кислоты в крови, в свою очередь, уменьшает вентиляционную зависимость от тяжести работы. В результате более медленного накопления метаболитов внутри натренированной мышцы снижается хемосенсорный поток импульсов в системе обратной связи в ЦНС при увеличении нагрузки. Это ослабляет активацию симпатической системы сердца и сосудов и уменьшает потребность миокарда в кислороде при фиксированном уровне работы.

Гипертрофия мышцы в ответ на растяжение

Обычные формы физической активности вовлекают комбинацию сокращений мышц с укорочением (концентрическое сокращение), с удлинением мышцы (эксцентрическое сокращение) и без изменения её длины (изометрическое сокращение). При действии внешних сил, растягивающих мышцу, для развития усилия требуется меньшее количество АТФ, так как часть моторных единиц

выключена из работы. Однако поскольку усилия, приходящиеся на отдельные моторные единицы, больше при эксцентрической работе, эксцентрические сокращения могут легко вызывать повреждения мышц. Это проявляется в слабости мышцы (возникает в первый день), болезненности, отёчности (держится 1–3 дня) и подъёме уровня внутримышечных ферментов в плазме (2–6 дней). Гистологические доказательства повреждения могут сохраняться до 2 нед. Повреждение сопровождается острой фазой реакции, которая включает активацию комплемента, увеличение циркулирующих цитокинов, мобилизацию нейротрофилов и моноцитов. Если адаптация к тренировке с элементами растяжения достаточна, то болезненность после повторной тренировки минимальна или отсутствует совсем. Повреждение, вызванное тренировкой с растяжением, и комплекс реакций на него, вероятнее всего, являются важнейшим стимулом гипертрофии мышц. Немедленные изменения в синтезе актина и миозина, которые вызывают гипертрофию, опосредованы на посттрансляционном уровне; неделю спустя после нагрузки матричная РНК для этих белков изменяется. Хотя их роль в точности остаётся невыясненной, активность S6-протеинкиназы, тесно связанной с долговременными изменениями мышечной массы, повышена. Клеточные механизмы гипертрофии включают индукцию инсулиноподобного фактора роста I и других белков, входящих в семейство факторов роста фибробластов.

Физическая нагрузка влияет на гомеостаз кальция

Сокращение скелетных мышц через сухожилия оказывает воздействие на кости. Поскольку архитектура кости меняется под влиянием активации остеобластов и остеокластов, вызванной нагрузкой или устранением нагрузки, физическая активность оказывает значительное специфическое воздействие на минеральную плотность кости и её геометрию. Повторяющаяся физическая активность может создавать необычайно сильное натяжение, приводящее к недостаточному реструктурированию костной ткани и перелому кости; с другой стороны, малая активность обусловливает доминирование остеокластов и потерю костной ткани. Силы, воздействующие на кость во время физической нагрузки, зависят от массы кости и силы мышц. Следовательно, плотность кости имеет самое непосредственное отношение к силам гравитации и силе вовлечённых мышц. Это предполагает, что нагрузка с целью

предотвратить или ослабить *остеопороз* должна учитывать массу и силу применяемой активности. Поскольку нагрузка может улучшать походку, равновесие, координацию, проприоцепцию и время реакции даже у пожилых и слабых людей, постоянная активность уменьшает риск падений и остеопороза. Действительно, случаи переломов бедра сокращаются примерно на 50%, когда пожилые люди регулярно занимаются физической культурой. Однако, даже когда физическая активность оптимальна, генетическая роль костной массы значительно важнее, чем роль нагрузки. Возможно, 75% популяционной статистики имеет отношение к генетике и 25% является результатом различного уровня активности. Физическая нагрузка также играет роль в лечении *остеоартритов*. Контролируемые клинические испытания показали, что соответствующая регулярная нагрузка уменьшает суставные боли и степень инвалидности.

Физическая нагрузка и функции ЖКТ

Динамическая напряжённая работа (требующая более 70% максимального потребления O_2) замедляет опорожнение жидкого содержимого желудка. Природа этого эффекта не выяснена. Однако разовая нагрузка различной интенсивности не изменяет секреторной функции желудка, и нет данных о влиянии нагрузки на факторы, способствующие развитию пептических язв. Известно, что напряжённая динамическая работа может вызывать желудочно-пищеводный рефлюкс, нарушающий моторику пищевода. Хроническая физическая активность увеличивает скорость опорожнения желудка и движение пищевых масс по тонкой кишке. Эти адаптационные реакции постоянно увеличивают траты энергии, способствуют более быстрой переработке пищи и усиливают аппетит. Опыты на животных с моделью гиперфагии показывают специфическую адаптацию в тонкой кишке (увеличение поверхности слизистой, выраженность микроворсинок, большее содержание ферментов и транспортёров). Кровоток кишечника замедляется пропорционально интенсивности нагрузки, и возрастает симпатический сосудосуживающий тонус. Параллельно замедляется всасывание воды, электролитов и глюкозы. Однако эти эффекты преходящи и синдром пониженного всасывания как следствие острой или хронической нагрузки не наблюдается у здоровых людей. Физическая нагрузка рекомендуется для более быстрого вос-

становления после операции на подвздошной кишке, при запоре и синдроме раздражённой кишки. Постоянная динамическая нагрузка значительно уменьшает риск возникновения рака толстой кишки, возможно потому, что увеличивается количество и частота потребляемой пищи и, следовательно, ускоряется движение каловых масс по толстой кишке.

Физическая нагрузка повышает чувствительность к инсулину

Мышечная работа подавляет секрецию инсулина за счёт возросшего симпатического влияния на островковый аппарат поджелудочной железы. Во время работы, несмотря на резкое снижение уровня инсулина в крови, происходит усиленное потребление мышцами глюкозы, — как инсулинзависимое, так и инсулиннезависимое. Мышечная активность мобилизует переносчиков глюкозы из внутриклеточных мест хранения к плазматической мембране работающих мышц. Поскольку мышечная нагрузка повышает чувствительность к инсулину у людей с диабетом 1-го типа (инсулинзависимым), требуется меньше инсулина, когда усиливается их мышечная активность. Однако этот положительный результат может оказаться коварным, так как работа ускоряет развитие гипогликемии и увеличивает риск возникновения гипогликемической комы. Регулярная мышечная активность уменьшает потребность в инсулине, повышая чувствительность рецепторов к инсулину. Этот результат достигается благодаря регулярному приспособлению к меньшим нагрузкам, а не просто повторением эпизодических нагрузок. Эффект вполне выражен после 2—3 дней регулярной физической тренировки, и так же быстро он может быть утрачен. Следовательно, у здоровых людей, ведущих физически активный образ жизни, чувствительность к инсулину значительно выше, чем у их коллег, предпочитающих сидячий образ жизни. Повышение чувствительности инсулиновых рецепторов и меньшее выделение инсулина после регулярной физической активности служат адекватной терапией диабета 2-го типа (не инсулинзависимого) — заболевания, характеризующегося высокой секрецией инсулина и низкой чувствительностью к нему рецепторов. У людей с диабетом 2-го типа даже одиночный эпизод физической активности существенно влияет на перемещение транспортёров глюкозы к плазматической мембране в скелетных мышцах.

Обобщение главы

Физическая нагрузка — вид деятельности, который вовлекает мышечные сокращения, сгибательные и разгибательные движения суставов и оказывает исключительное влияние на различные системы организма.

Количественная оценка динамической нагрузки определяется количеством поглощённого во время работы кислорода.

Избыточное потребление кислорода в первые минуты восстановления после работы называется кислородным долгом.

Во время мышечной нагрузки кровоток преимущественно направлен к работающим мышцам.

Во время работы кровяное давление, частота сокращений сердца, ударный объём, сократимость сердца повышены.

У людей, привыкших к продолжительной ритмической работе, сердце при нормальном АД и нормальной толщине стенки левого желудочка выбрасывает большие объёмы крови из левого желудочка.

Длительная динамическая работа связана с увеличением в крови липопротеинов высокой плотности и уменьшением липопротеинов низкой плотности. В связи с этим увеличивается соотношение липопротеинов высокой плотности и общего содержания холестерина.

Мышечная нагрузка играет роль в профилактике и восстановлении после некоторых сердечно-сосудистых заболеваний.

Лёгочная вентиляция усиливается во время работы пропорционально потребностям в кислороде и удалении углекислого газа.

Утомление мышцы — процесс, вызванный выполнением нагрузки, приводящий к уменьшению её максимальной силы и независимый от молочной кислоты.

Регулярная мышечная активность при незначительных нагрузках (тренировка выносливости) увеличивает мышечную кислородную ёмкость без гипертрофии мышц. Повышенная активность при больших нагрузках вызывает гипертрофию мышц.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schmidt R.F., Unsicker K. Lehrbuch Vorklinik. Integrierte Darstellung in vier Teilen. — Deutsche Arzte-Verlag GmbH, 2003.

2. Medical Physiology. A Cellular and Molecular Approach / Eds W.F. Boron, E.L. Boulpaep. — Saunders (An Imprint of Elsevier Science), 2003.

3. DeMyer W. Neuroanatomy. National Medical Series. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1988.

4. Physiology / Eds R. Berne, M.N. Levy, B.M. Koeppen, B.A. Stanton. — 5th edition. — Mosby, 2004.

5. Costanzo L.S. Physiology. — Williams & Wilkins, 1995.

6. Ganong W.F. Review of Medical Physiology. — 17th ed. — Appleton & Lange, 1995.

7. Paulev Poul-Erik. Textbook in Medical Physiology and Pathophysiology. Essentials and clinical problems. — Copenhagen Medical Publishers, 1999–2000 (http://inet.uni2.dk/home/medical-physiology/).

8. Зубаиров Д.М. Why does blood clot? (Соросовская лекция). — 1995.

9. Биохимия: Учебник для медвузов / Под ред. Е.С. Северина. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.

10. Внутренние болезни: Учебник для медвузов. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001–2005.

11. Гистология: Учебник для медвузов / Под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Челышева. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.

12. Покровский В.И., Поздеев О.К. Микробиология: учебник для медвузов. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.

13. Наглядные акушерство и гинекология: Учебное пособие для медвузов. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.

14. Фейц О., Моффет Д. Наглядная анатомия: Учебное пособие для медвузов. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.

15. Плейфейер Дж. Наглядная иммунология: Учебное пособие для медвузов. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2000.

16. Патология / Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.

17. Литвицкий П.Ф. Патофизиология: Учебник для медвузов. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.

18. Хеффнер Л. Половая система в норме и патологии: Учебное пособие для медвузов. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2000.

19. Пропедевтика внутренних болезней: Учебник для медвузов. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.

20. Филимонов В.И. Руководство по общей и клинической физиологии. — М.: Медицинскос информационное агентство, 2002.

21. Макаров В.А. Физиология (основные законы, формулы, уравнения). — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.

22. Физиология человека: Учебник для медвузов / Под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротько. — М.: Медицина, 2003, 2005.

23. Фундаментальная и клиническая физиология / Под ред. А.Г. Камкина, А.А. Каменского. — М.: ACADEMIA, 2004.

24. Смирнов А.Н. Элементы эндокринной регуляции. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.

25. Энциклопедический словарь медицинских терминов. Т. 1–3. — М.: Советская энциклопедия, 1982–1984.

26. Плейфейер Дж., Чейн Б.М. Наглядная иммунология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

27. Аронсон Ф., Вард Дж., Винер Г. Наглядная кардиология. — ГЭОТАР-Медиа, 2006.

28. Современный курс классической физиологии / Под ред. Ю.В. Наточина, В.А. Ткачука. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

29. Фаллер Дж.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей. — М.: Бином-Пресс, 2004.

30. Сатиш Кесав. Наглядная гастроэнтерология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

31. Нил М.Дж. Наглядная фармакология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

32. Баркер Р., Барази С., Нил М. Наглядная неврология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

33. Rhoades R.A., Bell D.R. Medical Physiology. Principles for Clinical Medicine. — Third Edition. — Williams & Wilkins, 2009.

34. Despopoulos A., Silbernagl S. Color Atlas of Physiology. — 5th edition. — Stuttgart–New York: Thieme, 2002.

35. Ganong W.F. Review of Medical Physiology. — Twenty-second ed. — Lange Medical Books; McGraw-Hill, 2005.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А
Адаптация
– дыхания 704
– к беременности 435
– к вкусовому веществу 217
– к обонятельному сигналу 212
– световая 179
– сенсорных рецепторов 134, 138
– темновая 179
Адреналин 337
Адренархе 364
Адренорецепторы 256
Аксонема 47
АКТГ 306
Альдостерон 333
Анаболизм 476
Антивитамины 496
Антигены 784
Антипорт 28
Антитела 784
АТФаза
– митохондриальная 27
– натрий, калиевая 27
– протонная, калиевая 27

Б
Базофилы 651
Баланс
– воды 757
– калия 762
– натрия 762
– фосфата 772
– энергии 478
Белок
– Са-связывающий 51, 114
– G 70
– интегральный 16
– обмен 487
– периферический 18

– трансмембранный 17
– транспортный 617
– фильтрация 741
Боль 157
– быстрая 157
– висцеральная 164
– медленная 157
– отражённая 162
– рецепция 158
Брадикинин 358

В
Вазопрессин 303
Вентиляция
– альвеолярная 684
– и перфузия 691
– лёгочная 667
– – контроль 692
Вещество
– неполярное 19
– полярное 19
Витамины 491
Внешнее дыхание 666
Всасывание химуса 542

Г
Гемоглобин 627
Гемопоэз 620
Гемостаз 659
Гиперметропия 175
Гипоталамус 273, 301
Гипофиз
– задняя доля 303
– передняя доля 303
Гиппокамп 275
Гистамин 359
Гликокаликс 18, 540, 542, 656
Глюкагон 352
Глюкокортикоиды 329
Голод 498
Гомеостаз 12
– внутриклеточный 28
– глюкозы 347
– и внешнее дыхание 703
– калия 28
– кальция 29

– натрия 28
– регуляция 756
– хлора 30
Гонадотропин хорионический 307
Гормон
– лютеинизирующий 307
– рилизинг 301
– роста 304
– тиреотропный 307
– фолликулостимулирующий 307
Гормоны 298
Градиент
– концентрационный 20
– реабсорбции 736
– электрохимический 20

Д
Давление
– альвеолярное 673
– артериальное 587
– – диастолическое 579, 588
– – регуляция 607
– – среднее 579
– – систолическое 579, 587
– – у беременной 439
– – у плода 429
– барометрическое 704
– венозное 589
– – и гравитация 590
– – периферическое 590
– – центральное 589, 619
– внутриплевральное 673
– внутрисосудистое в лёгких 686
– гидростатическое
– – капиллярное 594
– – интерстициальной жидкости 595
– – эффективное 619
– диастолическое сердца 574
– критическое закрытия просвета 584
– онкотическое 618, 619
– – капиллярное 595
– осмотическое 31, 618, 619
– парциальное в лёгких 688
– пульсовое 579, 587
– реабсорбции 596
– систолическое сердца 574

– транспульмональное 675
– фильтрационное эффективное 722, 732
Дерматомеры 162
Дефекация 525
Дигидротестостерон 373
Диффузия
– облегчённая 20
– пассивная 20
ДОФА 336
Дофамин 336

Ж
Желудок
– моторика 519
– секреция 529, 534
Жёлчь 537
Жидкость
– амниотическая 433
– внеклеточная 8, 756
– внутриклеточная 8, 756
– движение 582
– – транскапиллярное 594, 595
– интерстициальная 9, 594, 688
– трансклеточная 9

З
Закон
– аккомодации 81
– всё или ничего 80
– проведения возбуждения 84
– силы-времени 81
– Франка-Старлинга 575, 576

И
Иммунитет 783
Имплантация 416
Инсулин 340
Интерфероны 781

К
Калорийность 491
Калориметрия 478
Кальций
– депо 50, 113
– обмен 770
Кальцитонин 310, 318

Кальцитриол 357
Канал
– анионный 26
– ионный 22
– – калиевый 26
– – кальциевый 26, 114
– – натриевый 24
– – управляемый лигандом 70
– перепончатый 191
– полукружный 22
Каналец
– дистальный 727
– петли Генле 725
– проксимальный 725
Катаболизм 476
Кинины 782
Кислотно-щелочное равновесие 764
Комплемент 779
Контакт
– адгезионный 58
– плотный 61
– промежуточный 61
– синаптический 62
– щелевой 62
Кора
– больших полушарий 276
– зрительная 185
– лимбическая 276
– мозжечка 244
– моторная 234
– надпочечника 329
– новая 291
– область Вернике 294
– префронтальная 296
– слуховая 198
– соматосенсорная 151
– старая 276
Кортизол 329
Коэффициент
– дыхательный 479, 685
– лёгочной вентиляции 683
– осмотический 31
– фильтрации 732
Кровообращение 578
Кровь 614
– группы 638

– клетки 619
– плазма 616
– – белки 616
– – липопротеины 618

Л
Лактация 463
Лёгочная вентиляция 667
Лейкоциты 641
Лептин 500
Либерины 301
Лизосомы 45
Лимбическая система 271
Лимфоток 596
Лимфоциты 655, 787

М
Макрофаги 653
Меланокортин 306
Мелатонин 309
Мембрана
– базальная 731
– базилярная 194
– биологическая 16
– плазматическая 16
– полупроницаемая 18
– поляризация 29
– проницаемость 18
– рецепторы 69
– электрогенез 35
Менархе 377
Менопауза 395
Микротрубочки 46
Микрофиламенты 48
Микроциркуляция 592
Минералокортикоиды 329, 333
Минералы 496
Миокард 556
– автоматизм 560
– возбудимость 556
– проводимость 560
– сократимость 562
Миопия 175
Модальность 135
Моноциты 653

Мотор
– актомиозиновый 49
– тубулин-динеиновый 50
– тубулин-кинезиновый 49
Мочевина 740
Мочевыделение 749
Мочеобразование 718
Мутации 55
Мышца
– гладкая 123
– скелетная 107

Н
Насыщение 498
Нейромедиаторы 99, 255
Нейроны 77
– преганглионарные 255
– постганглионарные 255
Нейтрофилы 646
Нефрон 723
Нистагм 204
Нити
– актиновые 110
– миозиновые 110
– промежуточные 47
– толстые 110
– тонкие 48, 110
Новорождённый 467
Норадреналин 336

О
Обмен
– белков 487
– железа 636
– жиров 484
– калия 762
– натрия 762
– основной 479
– промежуточный 480
– углеводов 482
– фосфатов 772
Обучение 285
Овершут 83
Овуляция 384
Одоранты 211
Ожирение 501

Окситоцин 303
Оплодотворение 410
Орган
– вкуса 214
– Гольджи 223
– зрения 167
– Корти 192
– обоняния 208
– равновесия 201
– слуха 191
Осмоляльность 31
Осмос 31
Основной обмен 479

П
Память 287
Паратиреокрин 320
Переваривание пищи 539
Перистальтика 523
Пероксисомы 45
Пиноцитоз 37
Питание 490
Плацента 421
Плод 418, 427
Потенциал
– действия 80, 82
– – гладкомышечный 129
– – кардиомиоцитов 557
– корковый 278
– локальный 83
– – сетчатки 180
– мембранный 35
– – покоя 79
– пейсмейкерный 561
– постсинаптический 98
– рецепторный 136
– – волосковой клетки 196
– следовый 84, 143
– фоторецепторный 178
– эндокохлеарный 192
Потоотделение 505
Почка
– канальцевый транспорт 735
– клиренс 727
– концентрирование мочи 743
– кровоток 720

– разведение мочи 743
– реабсорбция 735
– фильтрация 728
Прогестерон 356
Пролактин 307
Промежуточный метаболизм 480
Проницаемость
– барьеров 64
– избирательная 19
– мембранная 18, 136
– трансклеточная 63
– эпителия 777
Процессинг 53
Пубертат
– девочек 377
– мальчиков 361
Пульс 585

Р
Регуляция
– артериального давления 607
– аутокринная 67
– белкового обмена 490
– бикарбоната 765
– висцеральных функций 263
– гетерометрическая 576
– гомеостаза 756
– гуморальная 66
– – гладких мышц 127
– дефекации 525
– дистантная 66
– жирового обмена 486
– ЖКТ
– – гуморальная 514
– – нервная 511
– ионного гомеостаза 756
– клиренса бронхов 709
– контактная 65
– кровотока 600
– – в почке 733
– – гуморальная 601
– – лёгочного 691
– – нервная 603, 605
– лактации 465
– минерализации 324
– обмена

– – воды 760
– – кальция 773
– – фосфатов 773
– объёма клетки 33
– овариально-менструального цикла 392
– опорожнения желудка 521
– паракринная 67
– питания 498
– расщепления глюкозы 483
– резорбции кости 327
– родов 455
– роста 324
– секреции
– – глюкокортикоидов 330
– – поджелудочной железы 537
– – соляной кислоты 533
– синтеза йодтиронинов 313
– сперматогенеза 373
– температуры 502, 506
– транспорта натрия 736
– фильтрации 733
– функций 12
– экспрессии
– – генов 54
– – мелатонина 309
– эндокринная 66
– эрекции 405
– эритропоэза 622
Ренин 357
Ретикулярная формация 269
Рефлекс
– аксон-рефлекс 607
– барорецепторный 607
– Бейнбриджа 609
– выпрямительный 204
– дефекации 525
– желудочно-кишечный 513
– зрачковый 172
– масс-рефлекс 232
– мочеиспускательный 752
– отдёргивания 230
– полисинаптический 229
– постуральный 231
– растяжения 226
– рвотный 265
– сгибательный 229

– условный 286
– эрекции 406
Рецептор
– АКТГ 306
– альдостерона 335
– андрогенов 372
– болевой 210
– Гольджи 299
– дигидропиридина 114
– и эффекторный ответ 256
– ионотропный 95
– кальцитонина 319
– каталитический 69
– катехоламинов 337
– мелатонина 310
– мембранный 69
– метаботропный 95
– ПТГ 321
– рианодина 114
– связанный
– – с ионным каналом 70
– – с G-белком 70
– – с тирозинкиназой 69
– сенсорный 134
– – адаптация 138
– – тактильный 147
– сиротский 74
– СТГ 306
– температурный 164
– тироксина 316
– тонический 132
– фазный 132
– эстрогенов 356
– ядерный 73
Роды 453

С
Связь обратная
– канальцево-клубочковая 734
– положительная 13
– отрицательная 13
– – осмоляльность 760
Сердце 550
– иннервация 554
– клапаны 552
– кровоснабжение 554

– нормальный ритм 568
– оболочки 551
– тоны 552
– электрическая ось 569
Симпорт 27
Синапсы 90
– пластичность 104
Соматомедины 306
Сон 280
– быстрый 283
– медленный 281
Сперматогенез 368
Статины 301
Сфигмограмма 585

Т
Телархе 380
Теплоотдача 503
Теплопродукция 502
Тестостерон 355, 371
Тетанус 121
Тироксин 314
Тонус 263, 605, 711
Торможение
– аутогенное 229
– возвратное 102
– латеральное 156, 180
– постсинаптическое 101
– пресинаптическое 101
– реципрокное 230
– синаптическое 100
Транскрипция 52
Трансляция 53
Транспорт
– активный 26
– – вторичный 22, 27
– аминокислот 488
– в почечных канальцах 735
– воды
– – и осмос 31
– – трансмембранный 32
– кислорода 430, 629
– липидов 484
– мукоцилиарный 708
– обменный 28
– пассивный 20
– углекислоты 633

Трийодтиронин 315
Тромбоциты 656

У
Утомление синаптическое 103, 144

Ф
Фагоцитоз 37, 778
Филаменты. *см. Нити*
Фосфолипаза С 127
Фосфолипиды 16, 487
Фоторецепция 176

Х
Холинорецепторы 258

Ц
Цветовое зрение 182
Цикл
– клеточный 51
– менструальный 376, 386
– – и фертильность 388
– овариально-менструальный
– – регуляция 392
– овариальный 376, 382
– рабочий сокращения мышцы 118
– сердечный 570
Цитоскелет 46

Э
Эйкозаноиды 359
Экзоцитоз 38
Электрокортикограмма 279
Электроретинограмма 180
Электроэнцефалограмма 279
Эмбрион 418
Эндоцитоз 37
– опосредованный рецепторами 37
Эозинофилы 649
Эритропоэтин 358
Эритроциты 626
Эстрогены 355
Эякулят 371

ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы.

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ учебников, учебных пособий, атласов, руководств для врачей, лучших переводных изданий.

По вопросам издания отраслей образования и отдел по работе с авторами.
Тел.: (495) 921-39-07

Учебное издание

Орлов Ратмир Сергеевич

НОРМАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

2-е издание, исправленное и дополненное

Помощь в разработке идеи оформления обложки
Елизавета Сойхер

Подписано в печать 15.01.2010. Формат $60\times90^{1}/_{16}$.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 52 п.л.
Тираж 2000 экз. Заказ № 4318

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
119021, Москва, ул. Россолимо, 4.
Тел.: (495) 921-39-07, факс: (499) 246-39-47.
E-mail: info@geotar.ru; http://www.geotar.ru.

Отпечатано с электронных носителей издательства
в ОАО «Тверской полиграфический комбинат».
170024, г. Тверь, пр-т Ленина, 5.

ISBN 978-5-9704-1662-4



Второе издание учебника переработано и дополнено в соответствии с последними достижениями науки. Представлены новые достоверные факты и концепции. К каждой из глав учебника, включая «Введение в общие и клеточные основы медицинской физиологии», «Физиологию нервных и мышечных клеток», «Функции нервной системы», «Физиологию эндокринной системы, обмена веществ, пищеварения, кровообращения, крови, дыхания, репродуктивной системы, развития организма, регуляции ионного гомеостаза, защитных систем организма», и к новой главе «Физиология физической нагрузки» сделаны обобщения, позволяющие выделить основополагающие явления того или иного раздела физиологии. К книге приложен CD-диск, содержащий дополнительные материалы к тексту учебника и интерактивный тестовый экзамен. Материал глав изложен в соответствии с Государственным образовательным стандартом по нормальной физиологии для медицинских вузов России.

Предназначен для студентов всех факультетов медицинских вузов.

ISBN 978-5-9704-1662-4



www.geotar.ru
www.medknigaservis.ru

- Основные понятия и принципы
- Мембранные процессы
- Физиология клетки
- Межклеточные взаимодействия
- Физиология нейронов
- Физиология синапсов
- Физиология сократительных элементов
- Регистрация и переработка сигналов
- Соматическая и висцеральная чувствительность
- Зрение
- Слух и равновесие
- Обоняние и вкус
- Двигательные функции спинного мозга
- Контроль позы и движений
- Вегетативная нервная система
- Поведенческие и висцеральные реакции
- Интегративные функции нервной системы
- Эндокринная система
- Репродуктивная система
- Беременность и новорождённый
- Метаболизм и терморегуляция
- Пищеварительная система
- Сердечно-сосудистая система
- Кровь
- Органы дыхания
- Физиология почек и мочевыделительной системы
- Регуляция ионного гомеостаза
- Защитные системы организма
- Физиология физической нагрузки

Физиология