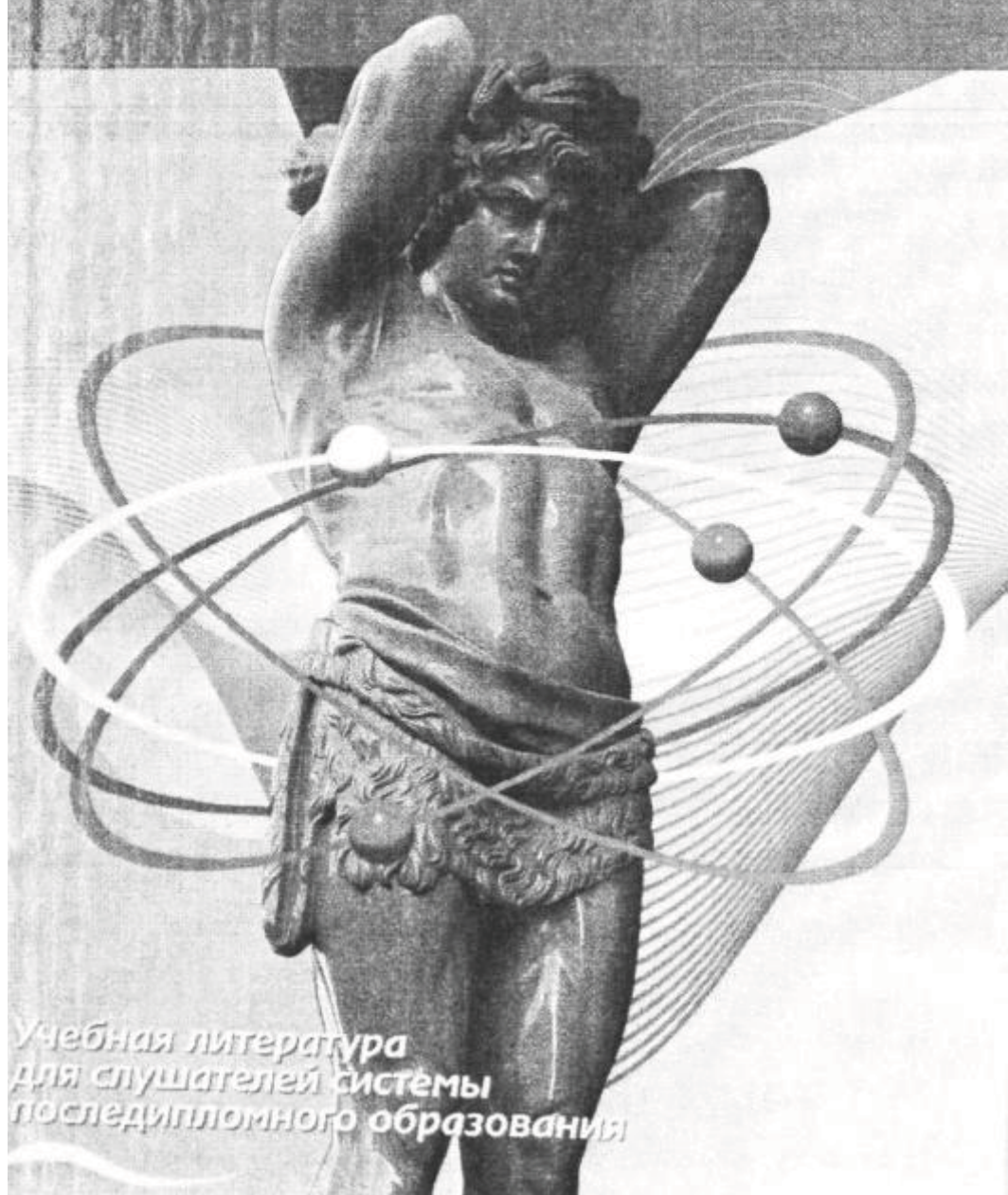


Г.Н. ПОНОМАРЕНКО, И.И. ТУРКОВСКИЙ

БИОФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФИЗИОТЕРАПИИ



Учебная литература
для слушателей системы
последипломного образования

Г.Н. ПОНОМАРЕНКО
И.И. ТУРКОВСКИЙ

БИОФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФИЗИОТЕРАПИИ

РЕКОМЕНДОВАНО УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИМ ОБЪЕДИНЕНИЕМ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМУ ОБРАЗОВАНИЮ
ВУЗОВ РОССИИ В КАЧЕСТВЕ УЧЕБНОГО ПОСОБИЯ ДЛЯ СЛУШАТЕЛЕЙ
СИСТЕМЫ ПОСЛЕДИПЛОМНОЙ ПОДГОТОВКИ ВРАЧЕЙ, ОБУЧАЮЩИХСЯ
ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ 040124 «ФИЗИОТЕРАПИЯ»



МОСКВА «МЕДИЦИНА» 2006

УДК 615.8:577.3(075.8)
ББК 53.54
П56

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рецензенты:

Самойлов В.О. — заведующий кафедрой нормальной физиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, член-корреспондент РАМН, д-р мед. наук, профессор.

Шиман А.Г. — заведующий кафедрой физиотерапии и курортологии СПбГМА им. И.И. Мечникова, д-р мед. наук.

ПОНОМАРЕНКО — начальник кафедры курортологии и физиотерапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, главный физиотерапевт МО РФ, д-р мед. наук, профессор.
Геннадий Николаевич

ТУРКОВСКИЙ — начальник кафедры биологической и медицинской физики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, канд. мед. наук.
Иван Иванович

Пономаренко Г.Н., Турковский И.И.

П56 Биофизические основы физиотерапии: Учебное пособие. — М.: ОАО «Издательство «Медицина». 2006. — 176 с: ил. ISBN 5-225-04055-1

В пособии представлены данные об основных биофизических свойствах тканей организма, определяющих характер взаимодействия с лечебными физическими факторами. Изложены основные биофизические процессы, модулируемые лечебными физическими факторами. — обмен энергии в биологических системах, квантовая биофизика, ионный обмен, биоэлектrogenез и распространение возбуждения, регулирование биологических функций. В пособии представлены биофизические механизмы воздействия на организм лечебных физических факторов различной природы.

Для врачей-физиотерапевтов и слушателей факультетов переподготовки и повышения квалификации врачей.

ББК 53.54

ISBN 5-225-04055-1

Г.Н. Пономаренко.
И.И. Турковский. 2006

Все права авторов защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.	8	2.5.2. Реакции возбудимых мембран в постоянном электрическом поле.	93
Введение.	10	2.5.3. Ионные каналы и потенциал действия.	96
1. Физические свойства тканей организма.	12	2.5.4. Законы электрического раздражения возбудимых тканей.	102
1.1. Электрические и магнитные свойства биологических тканей.	12	2.5.5. Распространение возбуждения по нервным и мышечным волокнам.	108
1.1.1. Электрические свойства живых тканей.	12	2.5.6. Аккомодация возбудимых мембран к электрическому току.	114
1.1.2. Магнитные свойства живых тканей.	16	2.6. Механизмы регуляции физиологических функций.	120
1.2. Оптические свойства тканей организма.	17	2.6.1. Системы автоматического регулирования функций.	120
1.3. Механические свойства тканей организма.	17	2.6.2. Динамические модели саморегулирующихся систем.	124
1.4. Теплофизические свойства тканей организма.	22	2.6.3. Самоподобие и симметрия биологических объектов. Фрактальные структуры.	129
2. Основные биофизические процессы, модулируемые лечебными физическими факторами.	24	3. Биофизические основы лечебного действия физических факторов.	138
2.1. Основы термодинамики и превращение энергии в организме.	24	3.1. Воздействие электромагнитных полей и излучений на организм.	140
2.1.1. Первый закон термодинамики и его значение для биологических систем.	25	3.2. Воздействие оптического излучения на организм.	148
2.1.2. Статистическое и термодинамическое описание систем. Энтропия.	33	3.3. Воздействие механических факторов на организм.	155
2.1.3. Второй закон термодинамики.	35	3.4. Воздействие изменений атмосферного давления воздуха на организм.	157
2.1.4. Свободная энергия и биологические процессы.	37	3.5. Воздействие термических факторов на организм.	158
2.2. Термодинамика неравновесных процессов в организме.	45	Заключение.	164
2.2.1. Обобщенные силы и потоки в термодинамике.	45	Список литературы.	170
2.2.2. Сопряжение потоков химических реакций. Теорема Онзагера.	48		
2.2.3. Стационарные состояния открытых систем. Теорема Пригожина.	52		
2.2.4. Энергетический обмен организма.	53		
2.2.5. Способы теплопередачи. Уравнение теплового обмена.	55		
2.3. Основы квантовой биофизики.	59		
2.3.1. Законы теплового излучения.	59		
2.3.2. Механизмы поглощения и излучения энергии атомами и молекулами.	62		
2.4. Транспорт веществ через биологические мембраны.	74		
2.4.1. Простая диффузия.	75		
2.4.2. Перенос свободной энергии при осмосе. Уравнение Теорелля.	78		
2.4.3. Сопряженный транспорт. Уравнение Нернста—Планка.	79		
2.4.4. Облегченная диффузия.	80		
2.4.5. Активный транспорт.	83		
2.5. Основы биоэлектрогенеза и распространения возбуждения.	89		
2.5.1. Электродиффузия ионов. Уравнение Гольдмана. Потенциал покоя.	89		

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЗС	— анодзакрывающее сокращение
АРС	— анодразмыкающее сокращение
АРР	— анодразмыкающее раздражение
АРФ	— абсолютная рефрактерная фаза
АТФ	— аденозинтрифосфорная кислота (аденозинтрифосфат)
АэТ	— анэлектротон
ВЧ	— высокочастотный
ГТФ	— гуанозинтрифосфорная кислота
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ИК	— инфракрасный
ИПР	— ионный параметрический резонанс
КВЧ	— крайневисокочастотное
КД	— католическая депрессия
КЗС	— катодзакрывающее сокращение
КМП	— критический мембранный потенциал
КПД	— коэффициент полезного действия
КРС	— катодразмыкающее сокращение
КУД	— критический уровень деполяризации
КУФ-излучение	— коротковолновое ультрафиолетовое излучение
КэТ	— катэлектротон
ЛО	— локальный ответ
МП	— магнитное поле
МПП	— мембранный потенциал покоя
НАД	— никотинамидадениндинуклеотид
ОРФ	— относительная рефрактерная фаза
П	— переносчик
ПД	— потенциал действия
ПИ	— потенциал инверсии
ПП	— потенциал покоя
ППЭ	— плотность потока энергии
ПЕК	— переносчик — субстратный комплекс
СВЧ	— сверхвысокочастотное
СИ	— международная система единиц
СМТ	— синусоидальные модулированные токи
СОД	— супероксиддисмутаза
СП	— следовые потенциалы
СТВ	— синглет-триплетное взаимодействие
СУФ	— средневолновое ультрафиолетовое излучение
УВЧ	— ультравысокая частота
УФ	— ультрафиолетовый

УФА	— ультрафиолетовое излучение зоны А (длинноволновое)
УФВ	— ультрафиолетовое излучение зоны В (средневолновое)
УФС	— ультрафиолетовое излучение зоны С (коротковолновое)
ФАД	— флавинадениндинуклеотид
ФС	— фаза субнормальности
ФЭ	— фаза экзальтации
ЦНС	— центральная нервная система
ЭМП	— электромагнитное поле
ЭП	— электрическое поле

ПРЕДИСЛОВИЕ

Знание закономерностей воздействия на организм лечебных физических факторов, составляющих теоретическую основу современной физиотерапии, неотделимо от понимания механизмов изменяемых ими физических и физико-химических процессов, лежащих в основе жизнедеятельности организма. Эти процессы составляют предмет биофизики, современные программы изучения которой не позволяют дать врачам полной картины физических основ жизни и практически не затрагивают биофизические механизмы лечебного действия различных физических факторов. Попыткой восполнить нарастающий дефицит физических основ жизнедеятельности во врачебном образовании и является данное издание, которое не заменяет классический курс биофизики и ограничено сведениями об основных биофизических процессах, имеющих непосредственное отношение к физиотерапии. Мы попытались изложить их дедуктивно, логично показывая, как ряд закономерностей лечебного действия физических факторов неизбежно следует из общих законов физики, биофизики и физической химии. В стенах нашей Алта таге: — Военно-медицинской академии — такой подход к преподаванию биофизики был успешно применен нашим Учителем — членом-корреспондентом РАМН профессором В.О. Самойловым. Следуя этому подходу, мы избрали для рассмотрения преимущественно энергозависимые физические и физико-химические процессы обеспечения жизнедеятельности, в наибольшей степени подверженные влиянию лечебных физических факторов.

Изучение биофизических основ физиотерапии требует от врачей немало усилий, однако, на наш взгляд, гораздо важнее проследить ЛОГИКУ представленных теоретических доказательств механизмов формирования лечебных эффектов используемых врачами физических факторов. Исходя из этого, вывод ряда законов, требующих достаточно широкого применения математики, опущен или дан петитом.

Студентам-медикам и врачам-физиотерапевтам необходимо постоянно помнить, что для обоснования параметров лечебных физических факторов в клинике, простейших моделей, приведенных в отдельных разделах данного учебного пособия, явно недостаточно. Необходим сложный математический аппарат теории отображений и фрактальных размерностей, а главное — реальные биофизические и физиологиче-

ские данные для заполнения представленных моделей содержательной частью. Все эти вопросы призваны решить теоретическая биология и медицина ближайшего будущего, однако и они едва ли смогут полностью заменить опыт и интуицию врача-клинициста формальным математическим расчетом. Только в тесном, взаимно обогащающем творческом единстве биофизики и физиотерапии следует искать оптимальные пути их дальнейшего прогресса.

Сегодня во многих областях клинической медицины приняты алгоритмы научно обоснованных оптимальных подходов к лечению больных основными формами заболеваний, основанные на принципах доказательной медицины. Лечебные физические факторы в большинстве из них отсутствуют в силу недостаточных доказательств эффективности их действия. В основе доказательной физиотерапии должны лежать строгие биофизические закономерности лечебного действия физических факторов.

Идея написания данной книги пришла нам в результате плодотворных обсуждений проблемы с В.О. Самойловым, В.С. Улашиком, А.М. Торохтиным, Т.А. Золотаревой, А.Н. Кузнецовым, Б.Н. Семеновым и др., за что выражаем им нашу признательность. Мы благодарны также многим слушателям факультетов последипломной подготовки и школ-семинаров, чьи вопросы и пожелания позволили точнее сформулировать многие положения настоящей книги. Надеемся, что она окажется полезной как врачам, так и студентам высших учебных заведений.

Авторы

Жизнедеятельность организма есть непрерывный процесс реализации генетической информации в комплексе физиологических и биохимических процессов. Механизмом реализации генетической информации биологических систем является обмен веществ — *метаболизм*. Нарушения обмена веществ и энергии неизбежно ведут к болезни, даже при безупречном генотипе. В этом смысле имеются плодотворные попытки выделения молекулярного, клеточного, метаболического и генного уровней патологии. Такое разделение не предполагает их противопоставления, так как генетические дефекты проявляются в нарушениях метаболизма (фенилкетонурия, подагра и др.), а последние влияют на хранение и реализацию генетической информации (репарация ДНК, точность и эффективность транскрипции и трансляции, канцерогенез, радиационный мутагенез).

Ключевым звеном метаболизма любой клетки является непрерывное производство носителей свободной энергии, которую она затрачивает на все проявления жизни — рост, движение, раздражимость, самовоспроизведение и др. У человека энергия пищи расходуется преимущественно на синтез АТФ, энергия фосфатных связей которой обеспечивает синтез полимеров, поддержание физико-химических градиентов и мышечную работу. Перечисленные процессы составляют основу поддержания жизнедеятельности организма — «дно жизни» по И.П. Павлову.

Полвека назад один из основателей биоэнергетики, лауреат Нобелевской премии А. Сент-Дьёрдьи, формулируя одну из кардинальных проблем биологии, писал: «Проблема ставится так: каким образом энергия управляет жизнедеятельностью? Как она приводит в движение живую машину?». За последние десятилетия ряд вопросов о механизмах обеспечения энергией важнейших процессов жизнедеятельности организма получил свое разрешение. Было установлено, что нарушения метаболизма присутствуют в широчайшем спектре известных заболеваний, а его коррекция является неотъемлемым компонентом любого вида терапии. В последнее десятилетие в медицине заметно возрос интерес к средствам, стимулирующим тканевый метаболизм. Перспективно, в частности, использование препаратов, повышающих коэффициент сопряжения окисления и фосфорилирования [коэнзим Q, амтизол, олифен, супероксиддисмутаза (СОД)]. В последние десятилетия внимание врачей также стали привлекать и лечебные фи-

зические факторы, которые могут выступать в роли мощных регуляторов интенсивности метаболизма в тканях.

В течение продолжительного периода XX столетия врачи использовали преимущественно тепловое действие лечебных физических факторов на организм. При этом избыток приносимой в организм энергии трансформируется в тепло (тривиальный нагрев), что приводит к ускорению большинства метаболических реакций (согласно правилу Вант-Гоффа) и проявляется гиперемией тканей. В последнюю четверть века исследователи обратили внимание на специфические реакции организма, которые проявляются наиболее отчетливо при применении низкоинтенсивных факторов, энергии которых недостаточно для нагревания тканей (свыше 0,1 °C) или изменения их функций.

Выбирая адекватный для данного больного физический метод лечения, врач ориентируется не столько на нозологическую форму заболевания, сколько на выраженность и клиническую значимость синдромов. Специфичность лечебного воздействия лежит в основе синдромальных клинических эффектов конкретного физического метода лечения — противовоспалительного, анальгетического, трофостимулирующего, дефибрирующего и др. Такая синдромно-патогенетическая направленность современной физиотерапии обусловлена тем, что физические факторы способны непосредственно влиять на основные биофизические процессы на субклеточном и молекулярном уровнях — синтез и превращение свободной энергии, массивный и активный трансмембранный транспорт низкомолекулярных веществ (ионов, аминокислот, сахаров и жирных кислот), биоэлектрогенез, распространение возбуждения по нейронам и мышцам, межнейронную передачу возбуждения и мембранную рецепцию.

Разнородность механизмов формирования реакций целостного организма на лечебные физические факторы различной природы позволяет в каждом конкретном случае их применения прогнозировать те или иные специфические лечебные эффекты, а также дает возможность выделить конкретный физический фактор и метод его использования из имеющегося множества и определяет присущие только им лечебные эффекты. Вместе с тем универсальные механизмы организации центральной нервной системы обеспечивают единство процессов развития приспособительных реакций организма к данному фактору, особенно при его продолжительном воздействии. Такая диалектика разнородности и единообразия механизмов действия лечебных физических факторов на организм составляет важный компонент как специфического лечебного эффекта используемого физического фактора, так и общей приспособительной реакции организма больного, направленной на восстановление функций, нарушенных болезнью.

ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТКАНЕЙ ОРГАНИЗМА

1.1. Электрические и магнитные свойства биологических тканей

1.1.1. Электрические свойства живых тканей

Характер взаимодействия ЭМП (электромагнитного поля) с различными тканями определяется их электрическими и магнитными свойствами. Параметрами этих свойств являются: *удельная электропроводность* λ , характеризующая концентрацию и подвижность свободных заряженных частиц биологических тканей, а также их *диэлектрическая* (ϵ) и *магнитная* (μ) *проницаемость*. Они отражают степень уменьшения силовых характеристик электрического и магнитного полей в различных тканях по сравнению с вакуумом. На основе этих параметров можно рассчитать силовые характеристики электромагнитного поля в тканях и количественно оценить процессы, происходящие при воздействии ЭМП на ткани.

В состав различных тканей и сред организма входят ионы, пространственно ориентированные полярные и неполярные макромолекулы различных линейных размеров и диполи воды. Разные ткани содержат их в неодинаковой пропорции, поэтому каждая из них обладает различными диэлектрическими свойствами и электропроводностью.

Электропроводность живых тканей определяется концентрацией ионов и их подвижностью. В межклеточной жидкости с максимальным содержанием носителей тока — ионов — удельная электропроводность достаточно высока и составляет 1 См/м (сименс на метр). В цитозоле, содержащем органеллы и крупные белковые макромолекулы, напротив, она понижается до 0.003 См/м. Удельная электропроводность плазмолеммы и внутриклеточных мембран, составляющих до 50 % массы клетки, еще ниже: $(1-3) \cdot 10^{-11}$ См/м.

Из-за малого количества межклеточной жидкости и выраженной компартментализации (наличия мембранных ячеек) цитозоля, существенно ограничивающей подвижность содержащихся в нем ионов, удельная электропроводность целых органов и тканей значительно меньше, чем составляющих их

сред. Наибольшие величины проводимости (0.6—2.0 См/м) имеют жидкие среды организма (кровь, лимфа, желчь, спинномозговая жидкость, моча), а также мышечная ткань (0.2 См/м). Удельная электропроводность костной, жировой, нервной ткани, а в особенности грубоволокнистой соединительной ткани и зубной эмали, напротив, значительно ниже: $10^{-3}-10^{-6}$ См/м.

Электропроводность кожи зависит от ее толщины, содержания дериватов и содержания воды. Толщина эпидермиса большинства участков тела составляет 0.07—0.12 мм, а на ладонных поверхностях кистей и подошвенных поверхностях стоп достигает 0.8—1.4 мм. Содержание воды в поверхностном слое — всего 10 % от массы клеток, тогда как в нижележащих слоях оно доходит до 70 %. Площадь потовых и сальных желез, волосяных фолликулов на разных участках тела неодинакова: 0.5 % поверхности кожных покровов. С учетом этих особенностей удельная электропроводность отдельных участков кожи существенно различается и составляет $10^{-3}-2 \cdot 10^{-2}$ См/м. Известно, что сухая кожа является плохим проводником электрического тока, тогда как влажная проводит его хорошо.

Диэлектрическая проницаемость характеризует способность к пространственному смещению структур тканей и образованию объемного дипольного момента (поляризации). Она обусловлена преимущественно связанными зарядами, полярными и неполярными макромолекулами различных линейных размеров и диполями воды. Относительная диэлектрическая проницаемость различных тканей для постоянного электрического поля составляет 10^3-10^6 . Кардинальной особенностью организма человека является наличие частотной зависимости (дисперсии) пассивных электрических свойств тканей, связанных с неодинаковым состоянием заряженных частиц, при воздействии ЭМП различной частоты (рис. 1.1).

На низких частотах (до 10^3 Гц) клетки практически полностью экранируют ЭМП, которое не проникает внутрь них и не вызывает перемещения внутриклеточных ионов. Увеличение удельной электропроводности тканей (λ) с нарастанием частоты (f) (см. рис. 1.1, а) обусловлено тем, что ЭМП частотой 10^4-10^8 Гц воздействуют на внутриклеточные структуры (крупные полярные молекулы), частота дипольной релаксации которых, как следует из приведенного рисунка, совпадает по порядку величины с частотой внешнего поля. На указанных частотах полярные микроstructures цитозоля «не успевают» синфазно следовать за изменениями направления Е-поля. В итоге вектор напряженности электрического поля Е не сонаправлен вектору поляризации Р, а опережает его. Угол между векторами Р и Е называется «углом диэлект-

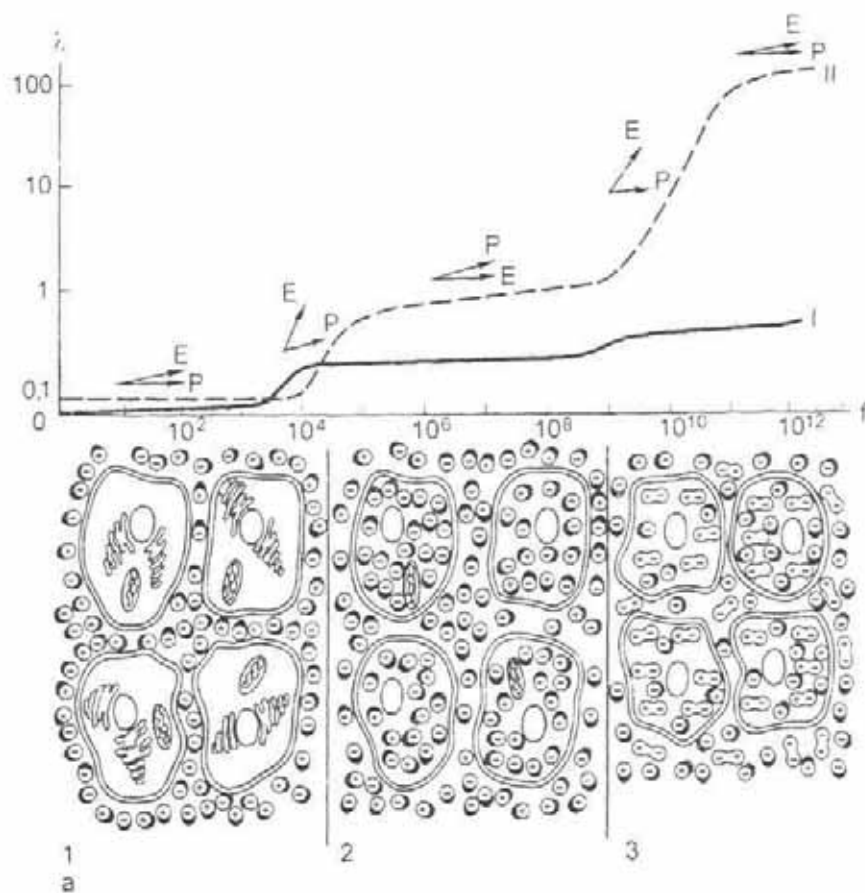


Рис. 1.1. Частотная зависимость удельной электропроводности (а): диэлектрической проницаемости (б) и взаимной ориентации векторов напряженности электрического поля E и поляризации P биологических тканей.

а: 1 — ионы интерстиция. 2 — ионы интерстиция и цитозоля. 3 — ионы и диполи интерстиция и цитозоля.

рических потерь». Вследствие возникновения угла диэлектрических потерь (плотность которых пропорциональна dP/dt) становятся не чисто реактивными, а у них появляется активная составляющая, которая и обуславливает увеличение эффективной проводимости на высоких частотах. Однако причиной частотозависимого увеличения проводимости являются не ионные токи, а *запаздывание вектора поляризации P относительно вектора напряженности электрического поля E на высоких частотах.*

В частотной зависимости диэлектрической проницаемости (см. рис. 1.1, б) также выделяют несколько областей диспер-

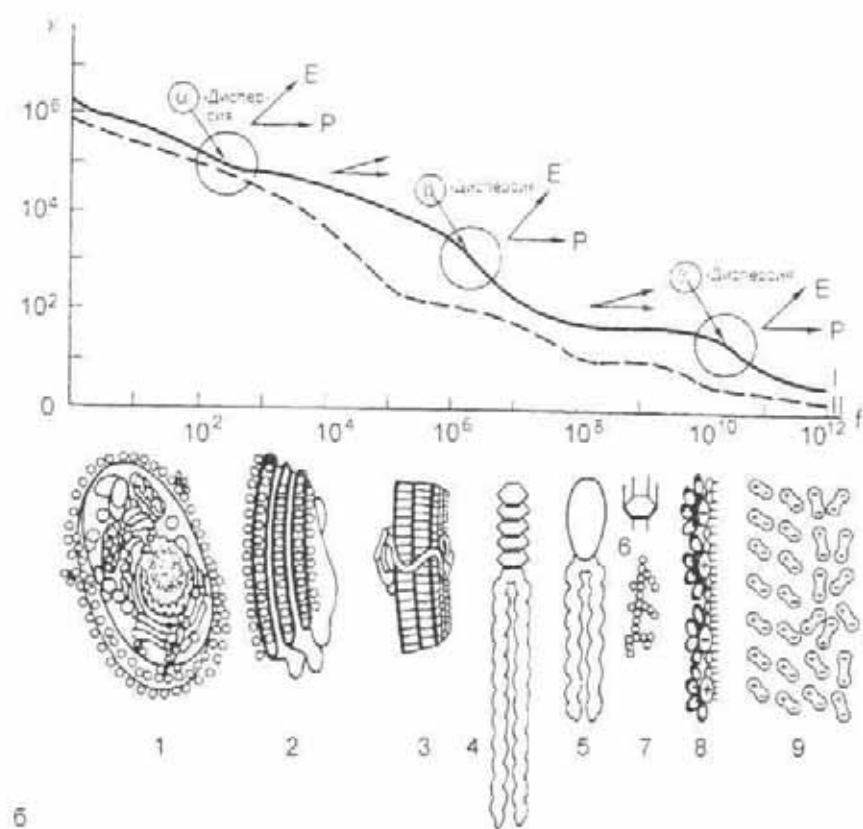


Рис. 1.1. Продолжение.

б: 1 — двойной электрический слой наружной мембраны. 2 — двойной электрический слой мембранных компартментов цитоплазмы. 3 — полярные интегральные белки в мембранах. 4 — полярные гликолипиды и гликопротеиды. 5 — полярные фосфолипиды. 6 — углеводы. 7 — белки. 8 — диполи поверхностно связанной воды. 9 — диполи объемной воды. Участки наиболее выраженной зависимости диэлектрической проницаемости от частоты — области α -, β - и γ -дисперсии.

I — электропроводность внеклеточной жидкости; II — электропроводность внутри- и внеклеточной среды.

сии, что указывает на различие механизмов поляризации тканей в разных частотных диапазонах ЭМП. Каждый из механизмов поляризации характеризуется своей *частотой (характеристической частотой релаксации)*, вблизи которой запаздывание ориентации вектора P различных клеточных и субклеточных структур и биологических молекул относительно вектора E максимально. В этих областях частотная зависимость диэлектрической проницаемости $E(\nu)$ наиболее выражена. Выделяют три области дисперсии диэлектрической проницаемости — α , β и γ отраженных на рис. 1.1. б. кото-

рые примерно соответствуют характеристическим частотам релаксации 10^2 , 10^4 – 10^8 , 10^9 – 10^{10} Гц.

Область α -дисперсии диэлектрической проницаемости (на частоте 10^2 Гц) обусловлена поляризацией клеток и мембранных компартментов. В ней участвует двойной электрический слой, формирующийся вблизи поверхности мембран (см. рис. 1.1, б). Одна его часть образована отрицательными зарядами гидроксильных и карбоксильных групп мембранных гликопротеидов, вторая — электрически связанными с ними подвижными положительными зарядами (противоионами). При наложении внешнего ЭМП последние смещаются вдоль поверхности мембраны и увлекают за собой приповерхностный относительно клетки слой воды. Этот феномен и определяет макроскопическую поверхностную поляризацию клеток.

Область β -дисперсии (охватывающая частоты 10^4 – 10^8 Гц) обусловлена структурной поляризацией крупных полярных молекул в составе клеточных мембран, в которой участвуют белковые макромолекулы, а на ее верхней границе — глобулярные водорастворимые белки, фосфолипиды и мельчайшие субклеточные структуры.

Участок γ -дисперсии соотносят с ориентационными поворотами (смещениями) молекул свободной воды на частоте $2 \cdot 10^{10}$ Гц. Иногда выделяют δ -дисперсию, соответствующую дипольной релаксации связанной воды сольватных оболочек, а также низкомолекулярных полярных веществ типа Сахаров и аминокислот (в частотном интервале 10^9 – 10^6 Гц).

1.1.2. Магнитные свойства живых тканей

В отличие от электрического поля биологические ткани ослабляют внешнее магнитное поле в очень малой степени (порядка 0,001 %). Большинство из них относятся к *диамагнетикам* (сумма орбитальных и спиновых магнитных моментов составляющих их биологических молекул равна нулю), которые слабо преобразуют энергию магнитного поля. Энергия магнитного поля, поглощаемая, например, плазмолеммой, не превышает 10^{-26} Дж. Магнитная проницаемость клеток и практически всех жидкостей организма составляет 0,99995. Лишь некоторые молекулы, входящие в состав различных структур организма (молекулярный кислород, соли железа, некоторые гидроперекиси и радикалы), имеют суммарный магнитный момент, не зависящий от внешнего магнитного поля. Такие низкомолекулярные соединения относят к парамагнетикам, магнитная проницаемость которых составляет 1,00005. Различие магнитных проницаемостей диа- и парамагнетиков существенно не изменяет характера взаимодействия последних с внешним магнитным полем, так как их величины имеют одинаковый порядок.

1.2. Оптические свойства тканей организма

При взаимодействии с поверхностью тела человека часть оптического излучения отражается, другая рассеивается, третья поглощается, а четвертая проходит сквозь различные слои биологических тканей. Отношения этих частей к падающему потоку излучения характеризуют коэффициентами отражения, рассеяния, поглощения и пропускания тканей и сред. Чаще всего объектом взаимодействия ЭМП оптического диапазона с организмом является кожа. Коэффициент отражения оптического излучения слабопигментированной кожей достигает 43–55 % и зависит от многих причин. У мужчин, например, он на 5–7 % ниже, чем у женщин. Пигментированная кожа отражает свет на 6–8 % слабее. Скользящее, близкое к направлению по касательной, падение света на поверхность кожи увеличивает коэффициент отражения до 90 %.

Фотобиологические реакции возникают вследствие поглощения электромагнитной энергии, которая определяется энергией световых квантов и возрастает с уменьшением длины волны. Характер взаимодействия оптического излучения с биологическими тканями определяется его проникающей способностью. Различные слои кожи неодинаково поглощают оптическое излучение разной длины волны (рис. 1.2).

Глубина проникновения света нарастает при переходе от ультрафиолетового излучения до оранжевого с 0,7–0,8 до 2,5 мм, а для красного излучения составляет 20–30 мм. В ближнем диапазоне инфракрасного излучения (на длине волны 950 нм) проникающая способность достигает максимума и составляет 60–70 мм, а в среднем и дальнем диапазонах резко снижается до 0,3–0,5 мм.

1.3. Механические свойства тканей организма

Реакции тканей организма на механические факторы определяются их механическими свойствами, которые обусловлены пространственно-временным распределением частиц тканей, а также типом связей между ними. Основными параметрами механических свойств тканей являются *напряжение* (σ_{int}) и *деформация* (ϵ).

Напряжение σ_{int} в отличие от параметров внешнего силового воздействия (σ_{ext}) отражает внутренние механические возмущения, развивающиеся в тканях при действии на них механических сил. Единицей его измерения также является паскаль (Па).

Деформация ϵ — упругое возмущение, обусловленное изменением пространственной структуры ткани, при котором происходит перенос потока энергии упругой деформации без

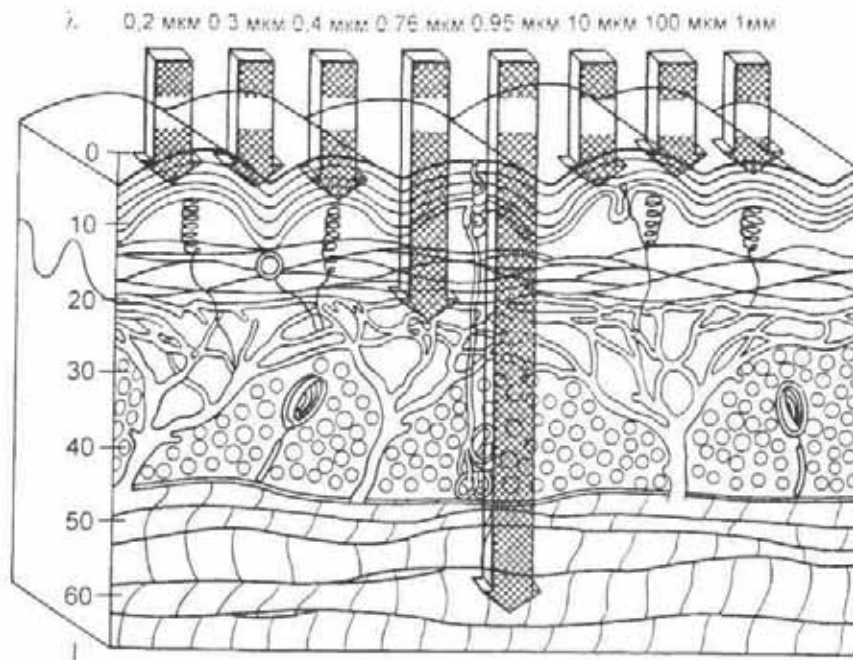


Рис. 1.2. Проникающая способность оптического излучения в различные слои кожи человека.

По оси абсцисс — длина волны оптического излучения, γ мкм: по оси ординат — проникающая способность. 1. мм.

переноса частиц среды. Деформация распространяется с волной из одной точки в другую и определяет тип механического возмущения. Она характеризует отношение измененных линейных размеров единичного объема ткани при возбуждении в ней колебаний к ее состоянию в покое и является функцией внешнего напряжения и колебательного смещения частиц среды:

$$\varepsilon = \sigma_{\text{ext}}/E. \quad [1.1]$$

где E — модуль Юнга — напряжение, при котором длина единичного объема ткани увеличивается вдвое; σ_{ext} — поверхностные силы.

По реакции на внешние напряжения все ткани разделяют на *упругие*, *неупругие* (вязкие) и *вязкоупругие*. Критерием такого разделения служит наличие или отсутствие остаточной деформации тканей.

При самопроизвольном восстановлении исходного состояния с прекращением приложенного напряжения ткани относят к *упругим*. В случае необратимой деформации под действием внешних сил или остаточных внутренних напря-

жений говорят о *вязких* средах. Вязкость биологических сред обусловлена наличием в их структурной решетке узлов, образованных слабыми ван-дер-ваальсовыми силами. Обусловленные этими силами связи нарушаются при сдвиговых деформациях и восстанавливаются после окончания воздействия. Разрушение этих надмолекулярных связей при некоторой «пороговой» интенсивности механического фактора приводит к *тиксотропии* — обратимому изменению жидкокристаллической структуры цитозоля вследствие разрыва слабых связей.

По плотности и типу пространственной структуры все ткани организма разделяют на *твердые* (костная ткань, дентин и эмаль зубов), *мягкие* (кожа, мышечная ткань, ткани паренхиматозных органов, эндотелий сосудов) и *жидкие* (кровь, лимфа, цереброспинальная жидкость, слюна, сперма).

Структурная неоднородность тканей организма, присущая им *анизотропия* (различие механических свойств тканей в разных направлениях), существование в них различных типов волн (продольных, поперечных, сдвиговых) и активный характер изменения их упругих и вязких свойств существенно усложняют пространственно-временные характеристики развивающихся в них напряжений и деформаций. Они определяются *параметрами механических свойств* его органов и тканей — *плотностью тканей ρ , скоростью звука c и модулем упругости E* (табл. 1.1).

Т а б л и ц а 1.1. Параметры механических свойств биологических тканей

Ткань	ρ , кг·м ⁻³	c , м·с ⁻¹	E , Па
Твердые ткани			
Костная			
— компактная	1920—1990	1200—2000	$(12.3—40.7) \cdot 10^9$
— спонгиозная	240		$2.2 \cdot 10^9$
Мягкие ткани			
Кожа	1048—1066	90—100	10^9
Скелетные мышцы	1041—1100	150	$(2—7.6) \cdot 10^5$
Миокард	1030	120—150	$7.6 \cdot 10^5$
Головной мозг	1030—1041	100—120	
Паренхима легких	400	30—60	$3—27 \cdot 10^4$
Жидкости			
Кровь	1048—1066	1500	

Среди всех биологических тканей наибольшим модулем Юнга (жесткостью) обладают кости. Для большинства мягких тканей характерны неопределенность начального и естественного состояний, несжимаемость и анизотропия внутренних напряжений. Деформации мягких тканей велики и достигают 200 %, а у составляющих их клеточных мембран — 600 %. При периодическом воздействии колебания деформаций и внутренних напряжений различаются по фазе. Такие деформации обусловлены изменением пространственной ориентации и формы биологических молекул.

Нелинейный характер зависимости деформаций от приложенного напряжения в диапазоне его малых и средних величин обусловлен наличием в составе большинства мягких тканей коллагеновых волокон. Они способны к значительным деформациям и имеют высокий модуль упругости — до 10^8 — 10^9 Па. Другой структурный компонент — эластические волокна, которые значительно растягиваются под действием приложенных напряжений: их деформации превышают 200 %. Модуль упругости эластических волокон существенно ниже, чем у коллагеновых: 10^5 — 10^7 Па, и их деформации происходят по линейному закону.

Особенности пространственного расположения коллагеновых и эластических волокон определяют характер деформаций в мягких тканях. Там, где содержатся оба типа соединительнотканых волокон, начальные линейные деформации обусловлены растяжением эластических нитей, а последующие нелинейные — растяжением коллагеновых нитей.

Для некоторых мягких биологических тканей характерна слабая зависимость их упругих свойств от скорости деформации. Вследствие этого при напряжениях, возникающих под действием механических факторов, вязкими свойствами мягких тканей часто пренебрегают. Такое допущение оправдано далеко не всегда. У кожи, мышц и мягких тканей полых органов при фиксированных деформациях в результате релаксации частиц вещества происходит уменьшение внутренних напряжений — проявляется текучесть среды. Такая релаксация напряжения наиболее характерна для мышечной ткани. Она не выражена у эластина и очень мала у коллагена.

Деформации кожи имеют выраженный нелинейный характер, обусловленный растяжением коллагена, содержание которого в коже составляет 75 %. тогда как эластин составляет всего 4 % от ее сухой массы. Большинство коллагеновых нитей беспорядочно ориентированы в пространстве. Их деформации в физиологических условиях невелики (>10 %) и возникают только под действием значительных механических напряжений. Сеть максимальных напряжений в коже пространственно совпадает с линиями Лангера (рис. 1.3. а).

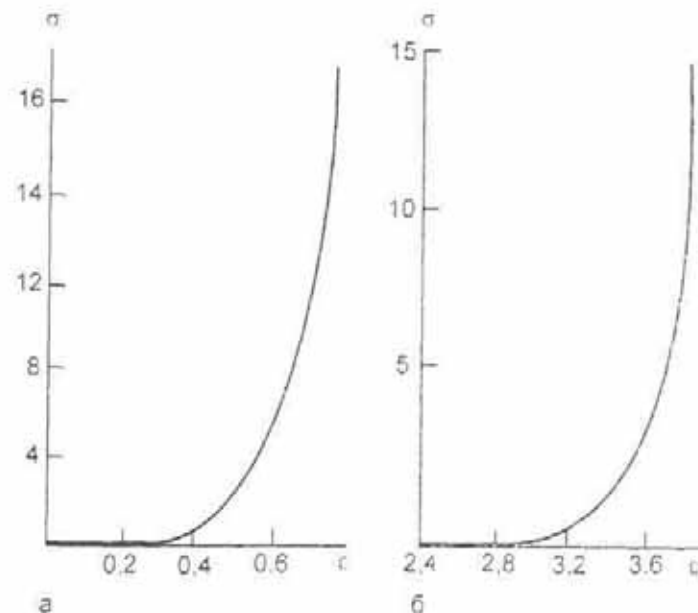


Рис. 1.3. Диаграммы «напряжение — продольная деформация» для кожи (а) и скелетных мышц (б).

По оси абсцисс — деформация, ϵ , отн. ед.: по оси ординат — внутреннее напряжение σ . 10^8 Па (а). 10^6 Па (б).

Нелинейная зависимость напряжения от деформации присуща и скелетным мышцам (рис. 1.3, б). Для них также характерна релаксация напряжения при растяжении. Активный характер мышечного сокращения существенно влияет и на их механические свойства. У расслабленных мышц модуль Юнга составляет порядка 10^4 Па, а при сокращении он увеличивается в десятки раз.

Деформации, возникающие в воздухоносных путях и сосудах эластического типа, линейны. Упругость этих тканей определяется в основном эластическими волокнами, хотя в их составе присутствуют и коллагеновые волокна, которые не имеют здесь внутреннего напряжения, так как уложены волнообразно и при физиологических нагрузках только распрямляются, а не растягиваются. Следовательно, упругие свойства воздухоносных путей и сосудов начинают проявляться только при значительных напряжениях, когда они сильно растягиваются. Содержащиеся в их составе пространственно упорядоченные коллагеновые волокна обуславливают высокую прочность сосудов и воздухоносных путей.

При деформации легкие ведут себя как пластическая среда, поглощающая значительную часть подводимой механической энергии. Содержание коллагена и эластина в легких составля-

ет соответственно 12-20 % и 5-12 % от их сухой массы. Предел текучести легочной паренхимы превышает $4 \cdot 10^3$ Па. В мягких тканях паренхиматозных органов волокна внеклеточного матрикса образуют функционально целостную систему с клетками внутренних органов. По своим упругим свойствам они похожи на гидрофильный гель, основными упругими компонентами которого являются гликозаминогликаны (мукополисахариды) и цитозоль.

Большинство биологических жидкостей являются суспензиями и обладают исключительно вязкими свойствами. Для них характерна нелинейная зависимость деформаций от напряжений. Нелинейный характер их вязкостных свойств обусловлен влиянием дисперсной фазы на вязкость суспензий. Величина вязкости крови зависит от свойств форменных элементов и диаметра кровеносных сосудов. Среди форменных элементов 93 % составляют эритроциты, механическими свойствами которых и определяется вязкость крови. С уменьшением радиуса сосудов в них формируется пристеночный слой, где вязкость существенно меньше, чем в центре сосуда. По этой причине с уменьшением радиуса капилляров вязкость крови падает (эффект Фареуса—Линдквиста). Характерно, что составляющие кровь элементы обладают значительными упругими свойствами. Модуль упругости белковых глобул составляет, например, $(2-9) \cdot 10^9$ Па, а мембран эритроцитов человека — 10^9 Па.

Итак, анизотропия и неоднородность большинства биологических тканей существенно затрудняют возможность представления в аналитической форме параметров механических свойств тканей организма. Вместе с тем в диапазоне физиологических деформаций их зависимость от приложенных напряжений линейна, что позволяет использовать их для изучения реакций организма на механические лечебные факторы.

1.4. Теплофизические свойства тканей организма

Реакции тканей организма на термические факторы определяются их теплофизическими свойствами. Эти свойства во многом обуславливают преобразование в организме свободной энергии питательных веществ в теплоту с ее последующим выделением в окружающую среду. Основными параметрами теплофизических свойств тканей являются *удельная теплоемкость, коэффициенты теплопроводности и температуропроводности*.

Удельная теплоемкость C_p определяет количество теплоты, которое необходимо сообщить единице массы тела для того, чтобы нагреть его на 1°C . При контакте тел и сред с различной температурой между ними образуется тепловой поток в направлении менее нагретой среды. Теплопроводность тка-

ней λ характеризует величину теплового потока, проходящего через них, при изменении температуры на единичном расстоянии на 1°C .

Часть проходящего через ткани теплового потока будет расходоваться на их нагревание и повышение температуры различных элементов тканей. Скорость изменения температуры в каждой точке среды определяет *коэффициент температуропроводности* a .

Связь между указанными параметрами теплофизических свойств тканей определяет соотношение:

$$a = \lambda / C_p \rho, \quad [1.2]$$

где ρ — плотность ткани.

Основные параметры теплофизических свойств различных тканей организма приведены в табл. 1.2.

Т а б л и ц а 1.2. Основные параметры теплофизических свойств различных тканей организма

Биологические ткани и органы	Теплоемкость, Дж·кг ⁻¹ ·°C ⁻¹	Теплопроводность, Вт·м ⁻¹ ·°C ⁻¹	Коэффициент температуропроводности, $a \cdot 10^8$, м ² ·с ⁻¹
Мозг	3352	0,565	16,1
Миокард	3730	0,8114	21,1
Кровь	3645—3770	0,6—0,7	15,6—17,5
Кожа	2926—3444	0,31—1,5	8—20
Жировая ткань	2300	0,1—0,25	3,7
Мягкие ткани	3360	0,44	12
Тело (в среднем)	3560	0,582	0,754

ОСНОВНЫЕ БИОФИЗИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ, МОДУЛИРУЕМЫЕ ЛЕЧЕБНЫМИ ФИЗИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

2.1. Основы термодинамики и превращение энергии в организме

В 1772 г. А.Л. Лавуазье установил, что в результате сгорания угля и алмаза образуются диоксид углерода CO_2 и тепло, как и при процессах жизнедеятельности в живых организмах. Это наблюдение привело великого ученого к выводу, что между горением топлива на костре и окислением пищи в организме у человека и животных нет принципиального различия. И хотя сейчас с таким категоричным суждением трудно согласиться, тем не менее любые превращения энергии в физических системах, в том числе и в живых организмах в процессе метаболизма, изучает одна и та же наука — термодинамика.

Метаболизм организма можно рассматривать с разных точек зрения. Один подход предполагает превращения ковалентных связей углеродных и водородных атомов, другой — уделяет основное внимание окислительно-восстановительным эквивалентам (балансу электронов), третий — учитывает баланс суммарной энергии системы. Основной чертой всех перечисленных подходов является сохранение величины общей (суммарной) энергии, количества вещества и заряда. Четвертый подход, наиболее плодотворный для описания механизмов жизнедеятельности, связан со *свободной энергией* — величиной, которая не сохраняется, а рассеивается. — той частью внутренней энергии, которая может превратиться в работу биологического синтеза, мышечного сокращения, работу ионных насосов. Перенос и хранение свободной энергии в организме осуществляется главным образом при помощи макроэргов и основного из них — аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ).

Аденозинтрифосфорная кислота является универсальным переносчиком свободной энергии в живых клетках, однако не обязательно, чтобы свободная энергия, передаваемая из одной части клетки в другую, предварительно запасалась в виде фосфатных связей АТФ. Окисление субстратов клеточного дыхания, например, приводит непосредственно к обра-

зованию электрического и концентрационного градиентов протонов на мембране митохондрий, которые впоследствии с помощью АТФ-синтазы (протонной помпы) превращаются в энергию химических связей остатков ортофосфорной кислоты. Градиент натрия на плазмолемме может использоваться как движущая сила транспорта сахаров, аминокислот, ионов водорода и кальция, но исходно он создается $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФазой. Следовательно, поддержание высокой активности синтеза АТФ является необходимым и достаточным условием функциональной полноценной активности клетки, ткани или органа.

2.1.1. Первый закон термодинамики и его значение для биологических систем

Предварительное знакомство с термодинамикой требует понимания различий между *теплотой* и *работой*. Теплоту связывают с неупорядоченным движением молекул, тогда как работа соответствует их упорядоченному согласованному движению. Тепловое движение электронов в проводнике при комнатной температуре, например, имеет среднюю квадратическую скорость порядка 100 000 м/с. но это движение нельзя полностью использовать для совершения работы. Если же в таком хаосе скоростей появляется упорядоченная составляющая потока частиц со скоростью всего несколько сантиметров в секунду, то возникает электрический ток, который легко превращается в работу с помощью, например, электродвигателя.

Какое-нибудь одно определенное значение внутренней энергии тела соответствует огромному числу комбинаций распределения энергии между составляющими тело молекулами. Количество этих комбинаций называют *числом доступных состояний, или термодинамической вероятностью*.

Связь квантовых уровней энергии с термодинамической вероятностью иллюстрирует атом (молекула) с массой m , находящийся в ящике длиной L и свободно перемещающийся вдоль одной оси (например, оси x). Любой микрочастице, согласно корпускулярно-волновому дуализму, соответствует волновая функция $\psi(x) = A \sin(Kx)$, где K — волновое число, x — координата. Принимая во внимание, что квадрат модуля волновой функции $|\psi|^2$ — это плотность вероятности обнаружения частицы в точке с координатой x интеграл от плотности вероятности по некоторому объему равен вероятности нахождения частицы в данном объеме.

Пусть микрочастица находится в одномерной щели длиной L . Так как она может свободно двигаться вдоль координаты x , а проникать в стенку не может, до значения волновой функции и точках 0 и L будут равны нулю "в стене" атом газа можно обнаружить

с нулевой вероятностью: $\psi(0) = 0$ и $\psi(L) = 0$. Поскольку $\sin \pi = 0$, $\sin(KL) = \sin(\pi n) = 0$. можно приравнять аргументы:

$$K \cdot L = \pi \cdot n.$$

где n — натуральные числа: 1, 2, 3, ..., n , получаем:

$$K = \pi \cdot n / L.$$

Следовательно, периодическая волновая функция частицы ψ зависит в стационарных условиях не от времени, а от координаты x . и «временной» фазовый множитель (ωt) должен быть соразмерен «пространственному» $K \cdot x$:

$$\omega t = K \cdot x.$$

откуда получаем выражение для K :

$$K = \omega t / x \text{ или } 2\pi \nu (t/x).$$

Поскольку $t/x = 1/v$, где v — скорость, и $v = \lambda \nu$, где ν — частота, λ — длина волны, то значение K :

$$K = 2\pi / \lambda.$$

Преобразуем равенство для волнового числа на границе щели длиной L : $K = \pi n / L$. Подставив значение $K = 2\pi / \lambda$, получим:

$$2\pi / \lambda = \pi n / L \text{ или } 2 / \lambda = n / L. \quad [2.1]$$

Согласно корпускулярно-волновому дуализму, каждой частице соответствует «волна вероятности» с длиной волны де Бройля $\lambda = h/p$, где h — постоянная Планка, p — импульс частицы. Представим формулу де Бройля в виде:

$$1 / \lambda = p / h$$

и, подставив $1/\lambda$ в [2.1], получим:

$$2p/h = n/L. \quad [2.1a]$$

Учтем, что атом движется свободно, вся его внутренняя энергия — кинетическая и его импульс может быть выражен через кинетическую энергию как: $E = p^2/2m$ или $p^2 = 2mE$. Возведя уравнение [2.1a] в квадрат и подставив выражение для квадрата импульса $p^2 = 2mE$, получим:

$$4p^2/h^2 = n^2/L^2, \text{ или } 8mE/h^2 = n^2/L^2, \text{ или } E = h^2 n^2 / 8mL^2.$$

Из последнего уравнения находим n :

$$n = \sqrt{8mEL^2/h^2} = L/h \sqrt{8mE}. \quad [2.2]$$

Из [2.2] следует важный вывод: *любой атом (частица) имеет $(8mE)^{1/2} L/h$ состояний с энергией меньшей, чем E (от 0 до E).* Атом может находиться в $(dn/dE)dE$ состояниях с энергией в интервале от E до $E+dE$. Это число, обозначаемое ω , и есть *термодинамическая вероятность*, или *число доступных состояний системы*. Продифференцируем (возьмем производную по энергии) выражение для « n ». получим плотность числа доступных состояний для одной частицы в сосуде, или термодинами-

ческую вероятность. Заметим, что значение L принимает макроскопические размеры сосуда, а не характерный размер атома, поэтому является достаточно большим числом.

В трехмерном пространстве конечного объема V , где частица может двигаться вдоль координат x, y, z , число доступных состояний для одной частицы (термодинамическая вероятность) равно:

$$\omega = 2\pi V / h^3 (2m)^{3/2} E^{1/2} dE. \quad [2.3]$$

Закон сохранения энергии для элементарных квазиравновесных процессов определяет изменение внутренней энергии, которое происходит только за счет теплопередачи и совершения работы: $dE = (dQ - dA)$. Изменение энергии E не зависит от пути перехода системы из одного состояния в другое, и внутренняя энергия есть «функция состояния системы». В то же время бесконечно малые изменения работы dA и изменения теплоты dQ зависят от процесса.

Рассмотрим изменение энергии на вероятностно-статистическом уровне. Обозначим вероятность нахождения системы с энергией $E(n)$ через $P(n)$, тогда средняя энергия системы будет равна сумме всех комбинаций $P(n)E(n)$, т.е. $E_{\text{сред}} = \sum P(n)E(n)$, а приращение энергии будет равно:

$$dE_{\text{сред}} = \sum [P(n) \cdot dE(n) + E(n) \cdot dP(n)]. \quad [2.4]$$

Из уравнения [2.4] следует, что *изменение внутренней энергии системы $dE_{\text{ср}}$ возможно осуществить как за счет сохранения вероятности распределения уровней и прибавки энергии каждому из них, так и за счет изменения вероятности нахождения системы на разных уровнях.* Так, например, поглощение теплоты совершается без изменения распределения уровней энергии, но с изменением вероятности нахождения системы на разных уровнях. Следовательно, теплота — это член $dQ = \sum E(n) dP(n)$ [2.4]. Так как энергия частицы в потенциальной яме зависит от габаритного параметра — длины (объема) [2.2], то ее изменения также приводят к разности энергии между уровнями. Из этого следует, что изменение габаритного параметра меняет величину средней энергии с учетом новых значений энергии каждого уровня: $dA = -\sum P(n) dE(n)$. Таким образом, первый член уравнения [2.4] соответствует работе.

Для совершения элементарной работы в различных разделах физики необходимо задать приращение объему при постоянном давлении, пути при постоянной силе, числу молей при постоянном химическом потенциале, заряду при постоянном электрическом потенциале и т.д. При этом надо помнить, что при совершении работы изменяется энергия каждого состояния. Самым простым способом передачи внутренней энергии без изменения параметров макросистемы и энергии каждого микросостояния является теплопередача.

происходящая за счет измерения вероятности нахождения системы в различных микросостояниях. Молекулы «нагретой» системы находятся на более возбужденных уровнях по отношению к «холодной» системе.

Тепловое взаимодействие — это энергетическое взаимодействие при стабильности внешних параметров и неизменности уровней энергии системы, при котором изменяется лишь вероятность ее нахождения на различных неизменных уровнях. При тепловом взаимодействии двух систем энергия одной возрастает за счет энергии другой, но это возрастание происходит не за счет изменения значений самих уровней, а вследствие увеличения вероятности нахождения системы в состоянии с большей энергией (одна система) и меньшей энергией (другая система). При этом первая система нагревается, вторая — остывает.

Кроме теплового взаимодействия, системы могут взаимодействовать *адиабатически*, находясь термически изолированными друг от друга. Но в этом случае при обмене энергии обязательно должен измениться какой-нибудь макропараметр. Изменение энергии в такой ситуации происходит за счет совершения работы, а не теплообмена. В отечественной литературе принято положительной считать ту работу, которая совершается за счет убыли внутренней энергии, отрицательной — ту, которая совершается над системой и сопровождается повышением ее внутренней энергии (кроме изотермических процессов).

После подробного рассмотрения двух принципиальных путей, по которым может изменяться внутренняя энергия, нетрудно понять такой термин, как *свободная энергия*, который является ключевым для описания метаболизма. Свободная энергия — это та часть внутренней энергии, которая связана с изменением самих энергетических уровней, обусловлена изменением какого-либо макропараметра и может конвертироваться в работу. Так, при любом виде работы изменяется макропараметр:

1) работа расширения газа:

$$\Delta A = P \Delta V.$$

где P — давление. ΔV — изменение объема;

2) механическая работа:

$$\Delta A = F \Delta S.$$

где F — сила, направленная по касательной к траектории. ΔS — элемент пути;

3) работа по перемещению заряда:

$$\Delta A = U \Delta q.$$

где U — разность потенциалов, Δq — изменение заряда;

4) работа химического синтеза:

$$\Delta A = \mu \Delta n.$$

где μ — химический потенциал, а Δn — изменение количества вещества в ходе реакции.

Закон сохранения энергии, в том числе и для живых систем, таким образом, гласит, что *изменение внутренней энергии системы возможно только путем теплопередачи и совершения работы*.

$$dE = (dQ - dA).$$

Такая традиционная запись закона исторически обусловлена тем, что работу ранее получали при помощи тепловых машин. В них внутренняя энергия молекулярных связей топлива частично превращается в теплоту рабочего тела (газа, пара) при температуре существенно больше окружающей, однако для получения работы не всегда обязательно энергию меж- и внутримолекулярных связей превращать в теплоту. Это прежде всего неэкономично, а для теплокровных (гомойотермных) организмов, существующих в узком диапазоне температуры тела, и невозможно.

Элементарная техническая система для получения работы без предварительного превращения внутренней энергии в теплоту — гальванический элемент. На молекулярном уровне — это окислительно-восстановительная (ox/red) пара. В идеальном случае, при одинаковой температуре, окисленное и восстановленное состояние имеют разные значения энергии на основных уровнях и одинаковые вероятности распределения на них энергии («заселенность» основного уровня). В связи с этим превращение восстановленной формы в окисленную сопровождается изменением внутренней энергии за счет потока электронов, которую практически полностью можно превратить в работу! Например, цепь переноса электронов в митохондриях — это последовательность органических молекул (НАД, ФАД, убихинон, цитохромы), находящихся поочередно в окисленной и восстановленной формах. Дыхательная цепь подобна последовательно соединенным батарейкам размером с две молекулы каждая, в которой отрицательный полюс — восстановленная форма одной молекулы, а положительный — окисленная форма другой.

Несмотря на высокий КПД, для живых систем поток электронов или сопряженные с ним потоки протонов и ионов — не всегда подходящие и универсальные поставщики свободной энергии. Для большинства биологических процессов (биологического синтеза, мышечного сокращения, большинства ионных насосов и др.) требуется еще один посредник в доставке свободной энергии от потока электронов к непосредственным участникам потребления свободной энергии — молекула макроэргического соединения.

Соединения, имеющие остаток фосфорной кислоты — АТФ, ГТФ, креатинфосфат¹, способны переносить фосфатную группу на аминокислоты, нуклеотиды и коферменты. Перенос остатка ортофосфорной кислоты на какой-либо субстрат называется *фосфорилированием*, которое доставляет молекуле определенное количество *свободной энергии*, т.е. не переводит ее в более возбужденное состояние, а изменяет энергию исходного (в том числе основного) состояния молекулы.

Биомолекула при фосфорилировании получает энергию без нагревания и увеличения скорости теплового движения. Полученная молекулой свободная энергия может быть реализована синтезом полимерной цепочки, скольжением актиновых и миозиновых нитей при мышечном сокращении, конформацией с последующей активацией (инактивацией) фермента или другими путями в изотермических условиях.

Ничтожная часть энергии рассеивается в виде тепла через соударения с молекулами-соседями. Например, энергия молекулы при фосфорилировании увеличивается примерно на 0,5 эВ (1 эВ равен $1,6 \cdot 10^{-19}$ Дж). Если *каждая* молекула получила бы такую энергию в форме тепла, то температура организма человека возросла бы на 1500-2000 °С. При комнатной температуре энергия теплового движения молекул имеет величину, примерно равную 3-4 кТ, т.е. около 0,07-0,1 эВ, где k — постоянная Больцмана, равная $1,38 \cdot 10^{-23}$ Дж/К, а T — абсолютная температура.

Высокочастотные (УВЧ, СВЧ и КВЧ) поля, помимо перевода в возбужденные состояния (нагрева) полярных молекул биологических тканей, способны изменять конформацию полярных групп биомолекул и *передавать свободную энергию макромолекулам и молекулярным комплексам посредством изменения их «геометрии» в основном состоянии, без возбуждения молекулярных электронных и колебательных энергетических уровней*. В этом смысле некоторые физические факторы (лазерное излучение, высокочастотные электрические и магнитные поля) не имеют аналогов среди лекарственных средств и могут эффективно модулировать метаболизм клеток и тканей.

Синтез макроэргов - удобных для организма форм переносчиков свободной энергии — можно графически представить так, как это показано на рис. 2.1. При окислении пищи (например, глюкозы) электроны с молекул субстрата в конечном итоге переносятся на молекулярный кислород по компонентам внутренней мембраны митохондрий. Соприженно переносу электронов в межмембранном пространстве митохондрий "накапливаются" ионы водорода, благодаря которым в последующем запускается синтез АТФ (рис. 2.1).

¹ У некоторых микроорганизмов макроэргом является пиррофосфат — димер остатков ортофосфорной кислоты.

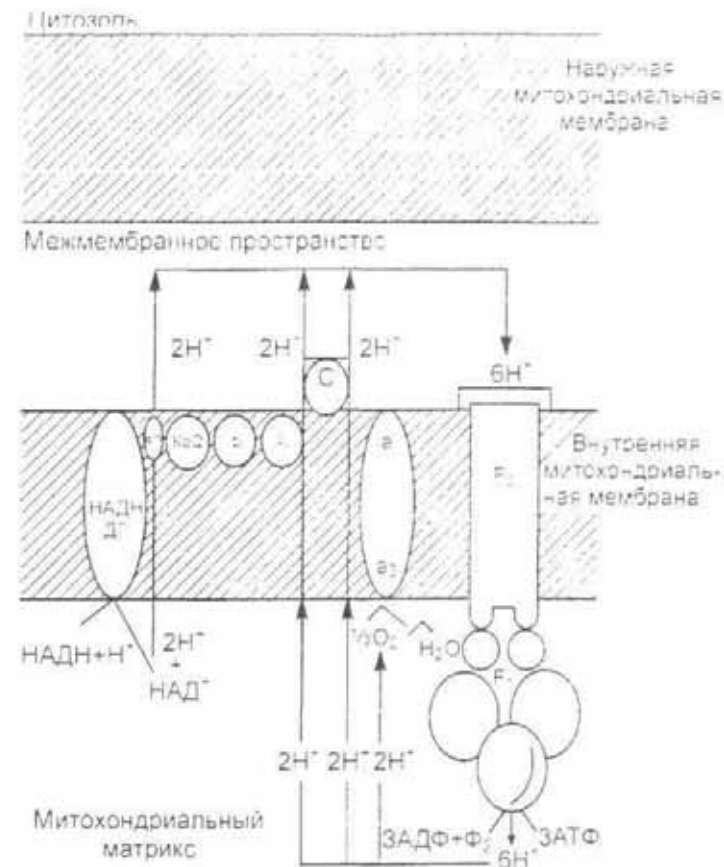
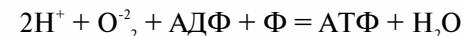


Рис. 2.1. Дыхательная цепь, локализованная на внутренней мембране митохондрий [Самойлов В.О., 2004]

Внутренняя энергия химических связей пищи на данном этапе превращается в энергию трансмембранной разности потенциалов, обусловленной градиентом протонов на внутренней мембране митохондрии. КПД превращения энергии химических связей пищи в энергию градиента электрохимического потенциала довольно высок и составляет 90 % и более. Для синтеза АТФ протоны, находящиеся в межмембранном пространстве, по электрическому и концентрационному градиентам проходят в матрикс митохондрии, соединяются там с восстановленным кислородом, образуя воду и обеспечивая энергией синтез АТФ:



КПД превращения энергии трансмембранной разности потенциалов на внутренней мембране митохондрии в хими-

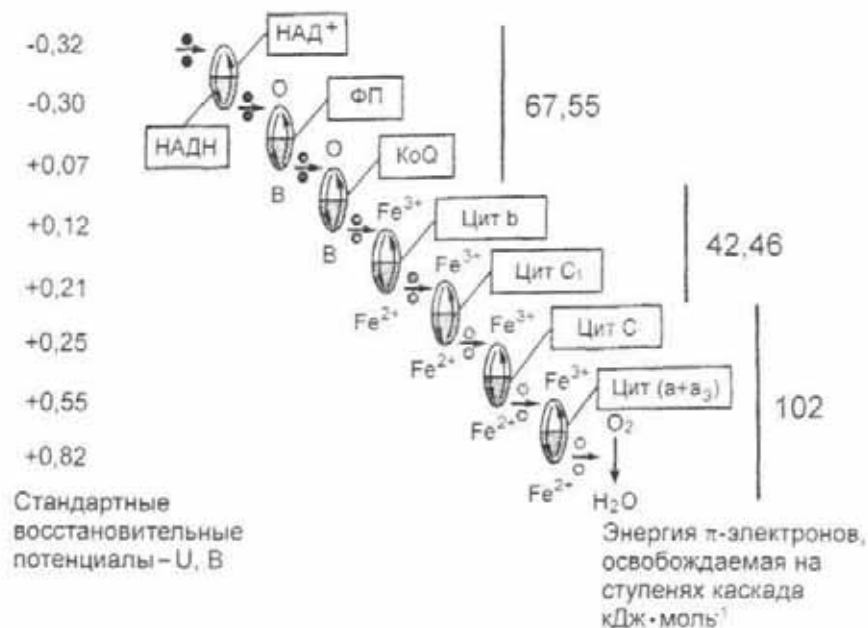


Рис. 2.2. Дыхательная цепь митохондрий.

ческую энергию связей остатков ортофосфорной кислоты молекулы АТФ составляет в среднем 40—60 %. Схему синтеза АТФ можно проиллюстрировать следующей аналогией: высота воды в водохранилище — разность потенциалов на внутренней мембране; турбина генератора — ферменты синтеза АТФ; падение воды с верхнего уровня водохранилища вниз — поток протонов через мембрану; электрический ток потребителю — сами молекулы АТФ (рис. 2.2).

На КПД окислительного фосфорилирования, т.е. процесса синтеза АТФ, можно повлиять низкомолекулярными органическими веществами (липофильными органическими кислотами), разобщающими окисление и фосфорилирование и соответственно снижающими КПД синтеза макроэргов. В настоящее время имеются также препараты, способные увеличивать КПД мышечного сокращения, — антигипоксанты. Такие препараты представляют собой коферменты дыхательной цепи митохондрий или их аналоги. Применение антигипоксантов вследствие низкого потенциала ионизации этих веществ (выраженности донорно-акцепторных свойств), к сожалению, часто приводит к образованию ион-радикалов и активации перекисного окисления липидов и другим токсическим эффектам, обусловленным свободнорадикальными механизмами. Наряду с возможностью фармакокоррекции окислительного фосфорилирования физические факторы (на-

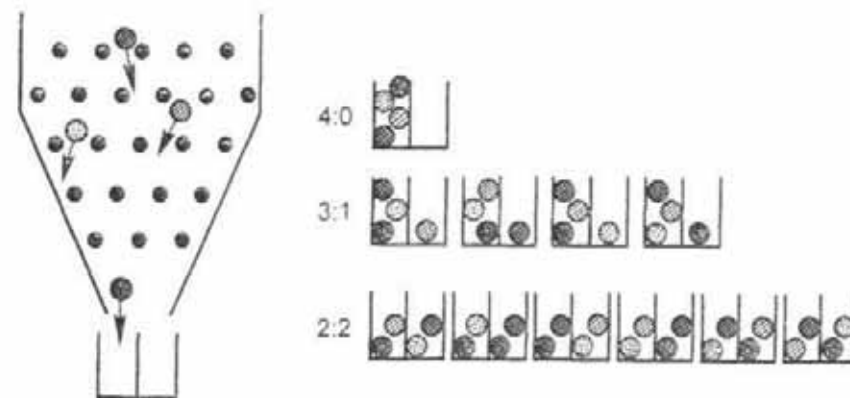


Рис. 2.3. Возможные вероятности статистического распределения четырех молекул (микросостояния) в двух отсеках одной системы.

пример, гипобарическая гипоксия) значительно повышают КПД мышечного сокращения.

Механизмы действия на организм электромагнитных полей и излучений низкой интенсивности могут включать изменение свободной энергии молекул и реализуют нетепловое действие лечебных физических факторов.

2.1.2. Статистическое и термодинамическое описание систем. Энтропия

Система молекул может равновероятно находиться в любом из доступных микросостояний, т.е. в каком-либо микросостоянии при заданной внутренней энергии системы (рис. 2.3).

Поскольку *тепловое* взаимодействие двух систем происходит без изменения макропараметров, то и уровни энергии каждой из систем остаются неизменными — изменяется только вероятность нахождения систем на каждом из уровней. Система может равновероятно находиться в любом из доступных состояний, но поскольку различные макросостояния реализованы разным количеством доступных состояний, то реально система находится в том макросостоянии, которое соответствует максимальному числу доступных состояний. Изолированная от окружающей среды система, все части которой имеют одинаковую температуру, самопроизвольно стремится к состоянию, соответствующему максимуму доступных состояний, или максимуму *энтропии*.

Пусть имеются две системы X и X' с энергиями E и E' соответственно. Тогда термодинамическая вероятность (число доступных состояний) системы X в интервале энергий от E до $E + dE$ будет $\omega(E)$, а системы X' — соответственно $\omega'(E')$. Системы X и X' могут взаимодействовать только друг с другом, поэтому полная энергия обеих

систем сохраняется: $E(\text{общ}) = E + E' = \text{const}$. Отсюда через константу общей энергии $E(\text{общ})$ удобно выразить энергию системы $X: E' = E(\text{общ}) - E$. Полное число доступных состояний совокупной системы $X(\text{общ})$ будет равно $\omega_{\text{общ}}(E) = \omega(E)\omega(E')$. Выразив E' как $(E(\text{общ}) - E)$ получим: $\omega_{\text{общ}}(E) = \omega(E)\omega(E(\text{общ}) - E)$. Вероятность того, что система X имеет энергию E при взаимодействии систем X и X' равна:

$$P(E) = C\omega(E)\omega(E(\text{общ}) - E), \quad [2.5]$$

где C — коэффициент пропорциональности, равный $1/\omega(\text{tot})$; $\omega(\text{tot})$ — число доступных состояний совокупной системы во всем интервале энергий от 0 до $E(\text{общ})$, а не в узком интервале от E до $E + dE$. В итоге коэффициент C обратно пропорционален величине общего числа микросостояний системы X при различных значениях ее энергии от 0 до $E(\text{общ})$.

Число доступных состояний ω быстро растет с увеличением энергии E . Таким образом, $\omega(E)$ растет с ростом E , а $\omega'(E(\text{общ}) - E)$ с ростом E уменьшается, так как уменьшается энергия E' . Следовательно, при противоположных зависимостях от E двух сомножителей $\omega(E)$ и $\omega'(E')$ функция $P(E)$ должна проходить через максимум. Найдем это условие. Из-за крайне быстрого изменения функций $\omega(E)$ и $\omega'(E(\text{общ}) - E)$ удобнее рассмотреть логарифм вероятности:

$$\ln(P) = \ln(C) + \ln\omega(E) + \ln\omega'(E(\text{общ}) - E). \quad [2.6]$$

Значение энергии, при котором вероятность $P(E)$ достигает максимума, обозначим через E . Для нахождения максимума вероятности возьмем производную функции $\ln(P)$ и приравняем ее к нулю. Производная $\ln(C)$ равна нулю, так как C — константа. Производная левой части уравнения [2.6] имеет вид:

$$d\ln(P)/dE = (1/P) \cdot (dP/dE) = 0$$

(правило производной сложной функции).

Возьмем далее производную от каждого слагаемого правой части выражения [2.6]:

$$(1/P) \cdot (dP/dE) = d\ln\omega(E)/dE + d\ln\omega'(E(\text{общ}) - E)/dE = 0,$$

а последнее слагаемое продифференцируем по E' . Так как $E' = E(\text{общ}) - E$, то $dE = -dE'$.

Тогда условие максимума вероятности $P(E)$ имеет вид:

$$d\ln\omega(E)/dE = d\ln\omega'(E')/dE' \quad [2.7]$$

Продифференцированное по правилу сложной функции выражение $d\ln\omega(E)/dE$ может быть представлено в следующем виде:

$$(1/\omega)(d\omega/dE) \quad [2.8]$$

Обозначим выражение [2.8] как $\beta(E)$.

Тогда максимум вероятности $P(E)$, или *условие теплового равновесия* между системами X и X' , наступает в том случае, когда будут равны величины $P(E)$ и $P'(E')$, что эквивалентно

$$1/\omega(d\omega/dE) = 1/\omega' \cdot (d\omega'/dE'). \quad [2.9]$$

Из равенства [2.8] следует, что $\beta(E)$ имеет размерность, обратную энергии. Равенство [2.8] определяет такое значение энергии E системы X (и соответственно энергии E' системы X'), которое осуществляется с *наибольшей вероятностью при тепловом взаимодействии*.

Величина $1/\beta$ пропорциональна энергии и одинакова для двух тел при тепловом равновесии. Параметр, пропорциональный внутренней энергии и равный для любых двух тел при тепловом равновесии, называется температурой. Таким образом, $1/\beta = kT$, где коэффициент k в системе СИ равен постоянной Больцмана: $k = 1,38 \cdot 10^{-23}$ Дж/град.

Запишем уравнение [2.7] с учетом понятия «температура» в определении величины $P(E)$:

$$d\ln\omega/dE = 1/kT \text{ или } d/(k\ln\omega) = dE/T \quad [2.10]$$

Если вспомнить, что мы рассматривали только тепловое взаимодействие без изменений габаритных параметров системы, и учитывая, что изменение энергии возможно только за счет изменения теплоты, а не работы, и $dE = dQ$, получаем фундаментальное соотношение:

$$d(k\ln\omega) = dQ/T \quad [2.11]$$

Уравнение [2.11] доказывает эквивалентность молекулярно-кинетического ($k\ln\omega$) и термодинамического ($\Delta Q/T$) определений энтропии.

Энтропия — функция состояния системы, равная изменению теплоты на градус в обратимом процессе и при этом ее значение прямо пропорционально логарифму числа доступных состояний (термодинамической вероятности) системы:

$$S = k\ln\omega \quad [2.12]$$

Из выражения [2.12] следует, что энтропия системы пропорциональна логарифму термодинамической вероятности и отражает степень неупорядоченности системы (статистический смысл энтропии). С другой стороны, изменение энтропии ΔS отражает изменение теплоты на градус или приведенную теплоту (термодинамический смысл энтропии), причем обе формулировки принципиально эквивалентны.

2.1.3. Второй закон термодинамики

Энтропия при взаимодействии подсистем внутри изолированной системы возрастает или, в предельном случае, условия равновесия не изменяются.

Допустим, что при тепловом взаимодействии двух систем в объединенной системе число доступных состояний то же, что их сумма. Тогда энтропия системы не изменится, а на макроуровне это означает, что β , т.е. температуры систем, были одинаковы до взаимодействия и не изменяются после взаимодействия. Если β двух подсистем до взаимодействия были разными, то они будут взаимодействовать до максимума ве-

роятности $P(E)$ в выражении [2.6]. Таким образом, энтропия после взаимодействия, когда $P(E)$ достигнет максимума, будет больше начального значения. Направление процессов изолированной системы определяет второй закон термодинамики: в изолированной системе все процессы идут с возрастанием энтропии системы в целом.

$$\Delta S > 0.$$

Понятие энтропии помогает ввести количественную меру в осмотическое давление — важную составляющую гомеостаза организма, поддерживаемую с высокой точностью и регулируемую в том числе и лечебными физическими факторами.

Допустим, что в воду, занимающую объем V , внесли некоторое количество вещества объемом V . Учитывая, что в физиологических условиях растворы достаточно разбавленные, примем, что $v < V$. При растворении вещества в воде уменьшается свобода перемещения его молекул в объеме V за счет собственного объема V : вместо исходного объема V молекулы могут двигаться в объеме $(V - v)$. Очевидно, что и число доступных состояний каждой молекулы изменилось в $(V - v)/V$ раз, или в $1 - v/V$ раз. Тогда для N молекул число доступных состояний (термодинамическая вероятность) уменьшится в $(1 + v/V)^N$ раз. Энтропия соответственно изменится на величину $\Delta S = -k \ln(1 + v/V)^N = -k \cdot N \ln(1 + v/V) = -k \cdot v \cdot N_A \ln(1 + v/V)$. В случае $V \gg v$ $x = v/V$ и при малых « x » соблюдается равенство $\ln(1 + x) \sim x$. Тогда изменение энтропии составит $\Delta S = -R \cdot v \cdot v/V$, где $R = k \cdot N_A$ — универсальная газовая постоянная, а знак « \sim » свидетельствует о том, что энтропия уменьшилась. Далее v/V — молярная концентрация « c ». В итоге изменение энтропии составит $\Delta S = R \cdot c \cdot v$. С другой стороны, изменение энтропии в системе равно $\Delta Q/T$, где ΔQ — изменение теплоты, равное работе обратимого процесса, которую необходимо совершить для уменьшения энтропии; T — абсолютная температура. Изменение теплоты за счет изменения вероятности заселения микросостояний при неизменной внутренней энергии возможно компенсировать работой « A », сжимая систему под неким давлением на величину « V » для того, чтобы сохранить неизменным макросостояние. $\Delta Q = c \cdot R \cdot T \cdot v = A = p \cdot v$. Для значения давления получаем выражение: $p_{осм} = c \cdot R \cdot T$, знакомое из курса физколлоидной химии как уравнение Вант-Гоффа для осмотического давления разбавленных растворов.

Следует заметить, что хотя осмолярность крови, тканевой жидкости и других сред организма составляет 285—290 ммоль*л⁻¹ и отвечает приближению «сильно разбавленных растворов», осмотическое давление у них составляет около 5600 мм рт. ст., или 7.6 атм! С другой стороны, отклонение этой цифры на 10—15 мм рт. ст. приводят к выраженным нарушениям водно-электролитного баланса.

Физиотерапия имеет в своем арсенале средства для *локального* воздействия на ткани при нарушении внутри- и межклеточных физиологических соотношений осмолярности. Это

электрофорез низкомолекулярных веществ — неорганических ионов и заряженных органических молекул — и электромиостимуляция, приводящая к накоплению молочной кислоты в мышцах. Принципиально важно, что лечебные физические факторы не нарушают водно-электролитного баланса целого организма. Постоянный ток в методе гальванизации создает перепад осмотического давления вследствие явления *электроосмоса*, поскольку молярная концентрация анионов и катионов под электродами не равны друг другу из-за асимметричного распределения их в организме по зарядам. Одинаковы только суммарные *заряды* смещенных ионов под электродами. К примеру, в цитоплазме молярная концентрация катионов выше, чем анионов, десятая часть которых представлена поливалентными белками и фосфатом. Таким образом, доля поливалентных анионов в клетках больше поливалентных катионов в физиологических условиях рН. В тканевой жидкости, наоборот, анионы преимущественно одновалентные (кроме фосфата HPO_4^{-2} , содержание которого менее 20 мг/л), а часть катионов за счет внеклеточного кальция и магния — двухвалентны (свыше 150 мг/л).

Вследствие неравного содержания одно- и двухвалентных ионов в тканевой жидкости под катодом ее осмолярность ниже и содержание воды выше, а под анодом осмолярность тканевой жидкости выше интактной, а содержание воды соответственно меньше. Последний факт можно успешно использовать для снятия отека посредством регуляции фильтрации жидкости в капиллярах под анодом. Гиперосмолярность интерстициальной жидкости под анодом может быть использована подобно примочке с гипертоническим раствором с тем преимуществом, что гальванизация не вносит избытка электролитов в организм извне и гиперосмолярность в проекции анода сохраняется в течение всей процедуры. Таким образом, посредством II закона термодинамики объяснимы явления электроосмоса и на его основе — противоотечный эффект при наличии экспозиции постоянного тока на аноде при гальванизации.

2.1.4. Свободная энергия и биологические процессы

Свободной энергией « S » называют долю внутренней энергии, которая может превратиться в работу, и тогда, обозначая в законе сохранения энергии работу dA как положительное приращение dG , закон сохранения энергии $dE = dQ - dA$ может быть записан в виде: $dG = dE - dQ$. Выразим приращение теплоты через дифференциал энтропии: $dQ = T \cdot dS$. Подставив выражение для теплоты в уравнение для свободной энергии, окончательно получим:

$$dG = dE - T \cdot dS. \quad [2.13]$$

При всяком повышении энтропии свободная энергия уменьшается, и наоборот, поэтому максимум энтропии соответствует минимуму свободной энергии. С возрастанием энтропии процессы обмена энергии самопроизвольно идут только в изолированной системе. В неизолированной системе, находящейся в тепловом контакте с окружающей средой, процессы идут с понижением свободной энергии! В частности, энтропия понижается при кристаллизации жидкости, а не наоборот, однако за счет «опережающего» снижения внутренней энергии (например, внутренней энергии льда по сравнению с водой) свободная энергия при оттоке тепла все равно уменьшается и идет процесс кристаллизации. Следовательно, в открытой системе, где есть отток тепла, происходит самопроизвольный процесс кристаллизации, сопровождающийся уменьшением энтропии системы «вода—лед».

Удивительная особенность биохимических реакций синтеза (анаболизма) была бы совершенно непонятна с термодинамической точки зрения, если не учитывать, что *они происходят в ассоциированных жидкостях — воде и фосфолипидах*. Рассмотрим подробнее термодинамический аспект синтеза белков и нуклеиновых кислот. Пусть происходит самосборка полипептидной или полинуклеотидной цепи. Если реакция идет, то:

$$dG = (dE - T \cdot dS) < 0.$$

Таким образом, изменение свободной энергии отрицательно, однако очевидно, что энтропия упорядоченной цепи меньше, чем отдельных мономеров и $dS < 0$! На это возражение есть классический ответ: изменение внутренней энергии для цепи по сравнению со свободными мономерами отрицательно ($dE < 0$) и полностью компенсирует уменьшение энтропии. Внутренняя энергия сольватированного полимера тем не менее практически равна внутренней энергии сольватированных мономеров и реакция синтеза, казалось бы, *идти не должна*. Однако уменьшение энтропии цепи в водной среде сопровождается возрастанием энтропии молекул воды за счет того, что полимер разрушает квазикристаллическую структуру воды. В итоге общее изменение энтропии системы «полимерная цепочка — вода» все же возрастает за счет разрушения водных кластеров (квазикристаллических полиассоциатов) и реакция протекает успешно.

Представленный пример еще раз подтверждает положение о том, что вода — основа и колыбель жизни, главное вещество нашего организма. Кроме общетеоретического интереса, структурная организация воды имеет большое значение и в клинической практике лечебного применения минеральных вод. Специфические клинические эффекты при приеме различных минеральных вод могут быть обусловлены не только и не столько индивидуальным химическим составом солей и

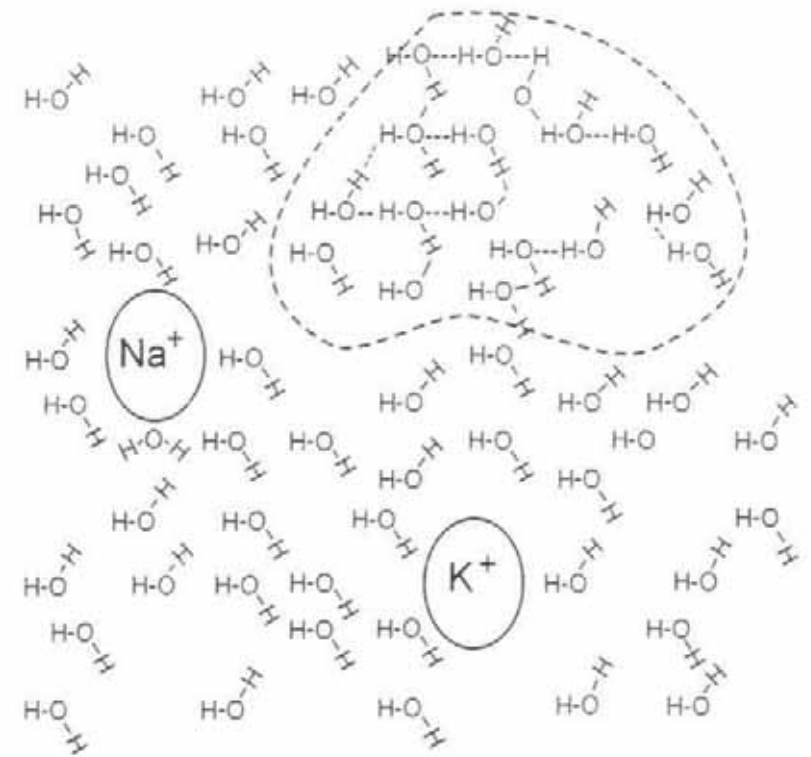


Рис. 2.4. Формирование упорядоченных кластеров.

микроэлементов, сколько отличиями паракристаллической структурной организации воды из различных скважин и регионов.

В частности, реакции активации и угнетения анаболических и катаболических процессов будут иметь разную степень выраженности при применении различных минеральных вод с неодинаковым отношением свободной и связанной воды, различной устойчивостью к нагреванию и степенью упорядоченности кластеров (рис. 2.4).

Структурированная вода при ее потреблении организмом способна, разрывая связи, поглощать теплоту при реакциях биологического синтеза. Потребление образцов воды с преобладанием структурированной фракции, по нашему мнению, целесообразно при угнетении анаболических реакций и показано при стрессах, дистрофиях, после тяжелых оперативных вмешательств. Связывание воды, наоборот, будет сопровождаться выделением теплоты, так что прием минеральной воды с преобладанием ее свободной, или неупорядоченной, фракции показан при необходимости активации катаболических реакций (ожирение, акромегалия, гигантизм).

Термин «структура воды» распространен в естествознании и употребляется физиками, химиками, биологами и врачами. В отличие от кристаллической структуры твердого тела под структурой жидкости следует понимать *статистическую* закономерность межмолекулярных расстояний и пространственной ориентации молекул. Взаимодействие рентгеновского излучения с образцами жидкой воды образует *дифракционные кольца*, свидетельствующие об упорядоченной пространственной структуре молекул воды, однако вследствие статистического характера упорядоченности межмолекулярных структур жидкой воды регулярность пространственного расположения молекул нарушается на расстоянии нескольких молекулярных радиусов — для воды характерен *ближний порядок*. Кроме того, молекулярные структуры в жидкой воде неустойчивы и существуют десятки и сотни доли наносекунды. Разрушение одних надмолекулярных комплексов сопровождается формированием других, и в жидкой воде поддерживается динамическое равновесие межмолекулярных ассоциатов и слабо связанных друг с другом молекул. С известной долей условности надмолекулярные ассоциированные комплексы образуют фракцию *связанной* воды, а слабо взаимодействующие молекулы составляют фракцию *свободной* воды. Между обеими фракциями существует динамическое равновесие с постоянной времени около 100 пс. Водяной пар в нормальных условиях представляет собой слабо связанные молекулы, и поэтому практически вся вода свободная, в то время как лед представляет собой связанную воду. Степень структурированности воды зависит от температуры: при температуре 0—4 °С в воде преобладают ассоциаты из четырех молекул, при температуре 4—100 °С — ассоциаты из двух молекул. Таким образом, прием образцов с преобладанием фракции свободной воды показан при необходимости активации катаболических реакций энергетического метаболизма. Природная минеральная вода, обладающая более устойчивой структурной организацией и сохраняющая ее более длительное время, предпочтительнее вследствие большей продолжительности эффекта «последствия».

Особенности геологического развития крупных территорий земной коры обуславливают формирование и накопление в их недрах минеральных вод определенных типов. Обширные территории, характеризующиеся однотипностью химического состава и единством процессов образования распространенных в их пределах типов вод, называются *провинциями* минеральных вод. На поверхность Земли минеральные воды выходят в виде естественных минеральных источников или выводятся из недр при помощи буровых (каптажных) скважин, глубина которых достигает 2—3 км и более.

В состав всех минеральных вод входят четыре взаимосвязанных компонента: *неорганические минеральные вещества, газы, органические вещества и микрофлора*.

Указанные компоненты растворены и взвешены в воде, молекулы которой, по современным представлениям, соединены между собой слабыми водородными связями (с энер-

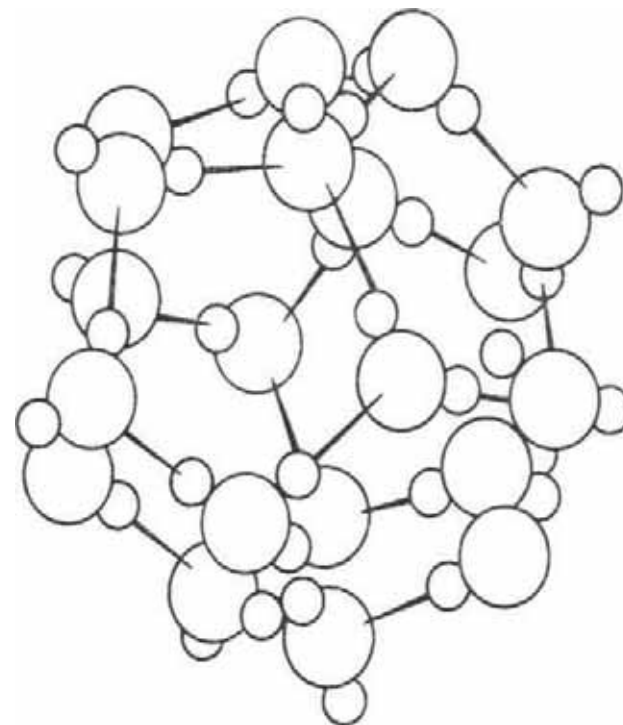


Рис. 2.5. Структура полиассоциата воды.

гией 15—20 кДж*моль⁻¹) и образуют различные полиассоциаты. Такие супермолекулы состоят из 57 молекул воды, имеющих тетраэдрическую координацию (рис. 2.5), и составляют 15 % всего объема воды. По 16 таких супермолекул сцеплены, как показано на рис. 2.5, в особые «структурные элементы» воды — микрокластеры, состоящие из 912 молекул.

Доля таких пространственно структурированных элементов в общем объеме воды составляет 80 %, а их линейные размеры достигают 10⁻⁸ м. Целостность такой структуры обусловлена межкластерными взаимодействиями. Гексагональные кластеры молекул воды почти не взаимодействуют друг с другом и, легко скользя гранями друг относительно друга, обуславливают ее высокую текучесть. Они окончательно не разрушаются даже при кипении воды. При наличии химических веществ (ионов, газов и др.) структурные элементы воды образуют самоорганизующиеся диссоциативные суперструктуры, строение и физико-химические свойства которых обусловлены химической природой примесей. Исходя из этого, говорят об уникальной «информационной» структуре минеральной воды, в которой «записана» информация о раство-

ренных в ней веществах. Об этом интуитивно догадывались и древние мыслители. Две тысячи лет назад Аристотель утверждал, что «воды таковы, как земли, которые они проходят».

Искусственные минеральные воды не являются достаточно полноценным аналогом природных минеральных вод, особенно по газовому составу, содержанию микроэлементов и свойствам коллоидов. В связи с этим их целесообразно использовать только для наружного применения, а для внутреннего (питьевого лечения) они не рекомендуются.

В представленном примере рассмотрена роль воды как средства уменьшения энтропии в ходе биохимических реакций синтеза. Действительно, любой живой организм неравновесен по отношению к окружающей среде и должен затрачивать свободную энергию для поддержания своего упорядоченного, низкоэнтропийного, состояния. Таким образом, производство в ходе метаболических реакций свободной энергии и отток теплоты (теплопотери) в окружающую среду — связанные процессы. Благодаря многочисленным обратным связям увеличение теплопродукции в тканях стимулирует в них процессы выработки свободной энергии.

Тепловые лечебные факторы известны с глубокой древности, но в арсенале современной физиотерапии появились также методы, использующие не поток тепла извне, а индуцирующие теплопродукцию в единице объема тканей — УВЧ- и СВЧ-терапия, ВЧ-магнитотерапия. «Объемный» нагрев способствует активации физиологических реакций термолитиза, расширяет возможности компенсаторных реакций и поэтому оптимален с точки зрения активации обменных процессов по отношению к нагреву «извне». Так, расширение сосудов при нагреве «извне» не только увеличивает термолитиз, но порой и усугубляет нагрев!

Физиотерапия часто в глазах людей, далеких от медицины, ассоциируется с банальным «прогреванием». Действительно, тепловое воздействие присутствует при термотерапии, гидробальнеотерапии, фототерапии, высокочастотной магнитотерапии, УВЧ- и СВЧ-терапии, ультразвуковой терапии, климатотерапии, лечебном массаже и других физических методах лечения. Если для врачей других специальностей лечебное воздействие, связанное с гипертермией больного, ограничивается назначением антипиретиков или, наоборот, пирогенала и продигозана, то для физиотерапевта теплота — тонкий и филигранный инструмент общего и локального воздействия на организм. В настоящее время, к сожалению, у физиотерапевтов имеется огромный разрыв между знаниями основ термодинамики — науки о теплоте и ее превращениях — и степенью практического использования теплового фактора при лечении больных. Искренним желанием авторов было восполнить этот пробел.

ТЕСТЫ

1. Первое начало термодинамики состоит в том, что:
 - А. Изменение внутренней энергии системы возможно только вследствие теплообмена и совершения работы.
 - Б. Теплота и работа в любых процессах могут превращаться друг в друга.
 - В. Внутренняя энергия тел постоянна, а теплообмен возможен только за счет совершения работы.
2. Различие между теплотой и работой состоит в том, что:
 - А. Теплоту измеряют в калориях, а работу — в джоулях.
 - Б. Теплота связана с неупорядоченным движением молекул, а работа — с упорядоченным.
 - В. Работа может полностью превратиться в теплоту, теплота всегда только частично превращается в работу, а частично — во внутреннюю энергию.
3. Универсальным непосредственным источником свободной энергии в организме являются:
 - А. Химические связи между атомами питательных веществ.
 - Б. Физико-химические градиенты на наружной мембране клеток.
 - В. Химические связи между остатками ортофосфорной кислоты.
4. Сопряжение окисления и фосфорилирования состоит в том, что:
 - А. Энергия химических связей пищевых субстратов преобразуется в градиент протонов на внутренней мембране митохондрий, а энергия протонного градиента — в энергию фосфатных связей макроэргов.
 - Б. Трансмембранный поток пищевых субстратов создает Na - K-градиент на плазматической мембране клеток, который далее преобразуется в энергию фосфатных связей макроэргов.
 - В. Окисление пищевых субстратов создает Na - K-градиент на наружной мембране митохондрий, который АТФ-синтетазой преобразуется в энергию фосфатных связей макроэргов.
5. Основными видами работ в организме являются:
 - А. Синтез химических веществ, мышечное сокращение и работа по поддержанию физико-химических трансмембранных градиентов.
 - Б. Работа по расщеплению пищевых субстратов, транспорту Сахаров и аминокислот через мембраны, мышечное сокращение.
 - В. Проведение электрических импульсов по нервным и мышечным волокнам.

6. Число доступных состояний системы, или ее термодинамическая вероятность, равно:
 - А. Количеству микросостояний системы, которыми может быть реализована система при изменении ее внутренней энергии от 0 до данного значения E .
 - Б. Количеству микросостояний системы, которыми может быть реализована система при изменении ее внутренней энергии от E до $E+dE$, где dE — бесконечно малое приращение энергии.
 - В. Количеству микросостояний системы, которыми может быть реализована система при постоянном объеме.
7. Энтропия изолированной системы пропорциональна:
 - А. Числу доступных состояний системы.
 - Б. Квадрату числа доступных состояний системы.
 - В. Логарифму числа доступных состояний системы.
8. Свободная энергия системы — это:
 - А. Кинетическая энергия свободного движения составляющих систему молекул.
 - Б. Часть внутренней энергии системы, которая полностью может быть превращена в работу.
 - В. Энергия, которая высвобождается при разрыве межмолекулярных связей в системе.
9. При совершении работы системой (или над системой) обязательно изменится:
 - А. Макроскопический параметр системы (длина, объем, площадь, ориентация в пространстве и т.д.).
 - Б. Внутренняя энергия и температура системы.
 - В. Энтропия системы.
10. В жидком агрегатном состоянии наиболее адекватной реальности моделью воды является:
 - А. Слабоупорядоченная однородная система связанных друг с другом молекул, для которых характерен «ближний порядок».
 - Б. Сосуществующие в динамическом равновесии две фракции — более упорядоченная «структурированная» вода и менее упорядоченная «свободная» вода.
 - В. Две устойчивые фракции — «микрорльдинки»-кластеры и неупорядоченные слабосвязанные друг с другом молекулы свободной воды между кластерами.

О т в е т ы: 1 - А; 2 - Б; 3 - В; 4 - А; 5 - А; 6 - Б; 7 - В; 8 - Б; 9 - А; 10 - Б.

2.2. Термодинамика неравновесных процессов в организме

2.2.1. Обобщенные силы и потоки в термодинамике

Изложенные в предыдущей главе закономерности преимущественно относятся к равновесным системам, в которых энтропия имеет максимально возможное значение при данной внутренней энергии. Живые системы принципиально далеки от равновесия, поэтому для них необходимо учитывать термодинамические процессы, характерные для неравновесных систем.

В случаях, когда процесс проходит очень медленно, через цепочку бесконечно близких друг другу состояний системы, он называется квазиравновесным или просто равновесным. Живые системы, однако, динамичны, и их параметры быстро изменяются во времени. Следовательно, приближение равновесных процессов, в которых производные по времени всех макропараметров равны или стремятся к нулю, для них принципиально неприемлемо.

В качестве примера рассмотрим систему, состоящую из двух подсистем. Представим газ, объем которого разделен на две части. Энтропии обеих частей объема газа будут соответственно равны:

$$S' = k \ln \omega' \text{ и } S'' = k \ln \omega''.$$

Суммарная энергия системы постоянна и равна:

$$E = E' + E''.$$

Энтропия совокупной системы равна сумме энтропии каждой из подсистем, так как число доступных состояний со равно произведению доступных состояний подсистем $\omega' \omega''$, а логарифм произведения $\ln(\omega' \omega'')$ равен сумме логарифмов:

$$\ln(\omega' \omega'') = \ln \omega' + \ln \omega''.$$

Из этого равенства следует, что совокупная энтропия S равна:

$$S = S' + S''.$$

Для получения динамики зависимости энтропии от внутренней энергии возьмем частную производную энтропии по энергии первой подсистемы:

$$\begin{aligned} dS/dE' &= dS'/dE' + dS''/dE' = dS'/dE' + dS''/d(E - E'') = \\ &= dS'/dE' - dS''/dE''. \end{aligned}$$

Отсюда.

$$dS/dE' = dS'/dE' - dS''/dE''.$$

Тогда молекулярно-статистическое определение энтропии « dS/dE' » можно представить в виде $k \cdot d(\ln \omega)/dE'$. Выражение $d(\ln \omega)/dE'$ равно β , где $\beta = 1/kT$ (см. [2.8] и [2.9]). Таким образом, производная по « E' » энтропии совокупной системы будет равна:

$$dS/dE' = dS'/dE' - dS''/dE'' = k(\beta' - \beta'') = (1/T' - 1/T'').$$

Все характеристики неравновесной системы, включая энтропию, зависят от времени. Производная энтропии по времени dS/dt с учетом зависимости энтропии от энергии равна:

$$ds/dt = dS/dE * dE'/dt = (1/T' - 1/T'') * dE'/dt.$$

Поток энтропии dS/dt во времени выражается произведением *обобщенного потока* энергии $J = dE'/dt$ на *обобщенную силу*, равную $X = 1/T' - 1/T''$. Если система характеризуется многими параметрами, скорость изменения энтропии во времени определяется суммой произведений обобщенных сил и обобщенных потоков:

$$dS/dt = \Sigma(X_i J_i). \quad [2.14]$$

Суммарная скорость изменения энтропии открытой системы складывается из продукции энтропии внутри системы $d_i S/dt$ и из потока энтропии через границы системы $d_e S/dt$, возникающего при взаимодействии системы с окружающей средой:

$$dS/dt = d_i S/dt + d_e S/dt. \quad [2.15]$$

Продукция энтропии, согласно II закону термодинамики, всегда положительна: $d_i S > 0$. Знак потока энтропии в общем случае не определен. Если система замкнута и поток энтропии отсутствует, то в изначально неравновесной системе продукция энтропии положительна и, когда значение энтропии достигнет максимума, в такой системе рано или поздно установится равновесие.

В биологических системах характерными примерами обобщенных потоков являются *скорости химических реакций* v . Скорость химической реакции удобно выразить через *координату реакции* ξ , где скорость $v = d\xi/dt = J_{хим}$.

Координата реакции выражает степень прохождения химической реакции:

$$\xi(t) = \xi(0) + \int_0^t v(t) dt = \xi(0) + \int_{n(0)}^{n(t)} dn_\gamma / \nu_\gamma,$$

где n_γ — число молей реагента γ , а ν_γ — стехиометрический коэффициент этого реагента в реакции. Характер течения реакции определяется разностью химических потенциалов реагентов и продуктов реакции, подобно тому как поток теплоты определяется разностью температур. Обобщенная сила для химического процесса есть:

$$X_{хим} = -(1/T) * \Sigma n_\gamma \mu_\gamma = A/T. \quad [2.16]$$

где μ_γ — *химический потенциал* реагента γ . Величина «А», равная $-\Sigma n_\gamma \mu_\gamma$, называется *сродством*. Химический

потенциал может быть представлен следующим уравнением:

$$\mu_\gamma = dG/dn_\gamma = \mu_\gamma^0 + RT * \ln c_\gamma / c_{stand}, \quad [2.17]$$

где G — свободная энергия по Гиббсу, c_γ — концентрация реагента « γ », $(c_\gamma)_{stand}$ — стандартная концентрация этого реагента, равная 1 моль/л. Тогда *стандартный химический потенциал* « μ_γ^0 » есть химический потенциал реагента при концентрации 1 моль/л.

Последнее обстоятельство особенно важно для правильного толкования возможности протекания некоторых биохимических реакций, у которых изменение *стандартной* свободной энергии положительно. В ряде случаев ошибочно полагают, что если изменение свободной энергии положительно, то реакция все равно идет, но медленно. В качестве примера такой реакции часто приводят вторую реакцию гликолиза — превращение глюкозо-6-фосфата во фруктозо-1,6-дифосфат (фосфофруктокиназная реакция). Известно, что изменение *стандартной* свободной энергии этой реакции +5,1 ккал/моль, однако если бы изменение реальной свободной энергии было положительно, то реакция *в принципе* была бы невозможна. Тем не менее, если концентрация продуктов реакции мала или во много раз меньше стандартной концентрации этих реагентов, то $\ln(c/c_{stand})$ меньше нуля, поскольку c/c_{stand} меньше единицы. Тогда и общее изменение свободной энергии, равное $\Delta G^0 + RT * \ln(c/c_{stand})$, оказывается меньше нуля и реакция идет в строгом соответствии с законами термодинамики.

Выразим сродство компонентов реакции (A_{eq}) в состоянии химического равновесия через химический потенциал (от лат. equilibrium — равновесие):

$$A_{eq} = -\Sigma n_\gamma \mu_\gamma = -\Sigma n_\gamma \mu_\gamma^0 - RT[\Sigma n_\gamma (c_\gamma)_{eq}] = \\ = -\Sigma n_\gamma \mu_\gamma^0 - RT * \ln K(p, T) = 0,$$

где $K(p, T)$ — *константа равновесия*, зависящая от температуры и давления, равная $c_{1eq}^{\nu_1} * c_{2eq}^{\nu_2} ...$; n_γ — стехиометрические коэффициенты, c_{1eq} — равновесные концентрации 1-го реагента. В итоге сродство химической реакции $\Delta A = (A_{eq} - A)$, где A_{eq} — сродство реагентов в состоянии равновесия, A — сродство реагентов в текущем состоянии, через константу равновесия может быть выражено формулой:

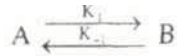
$$\Delta A = RT * \ln(K / c_1^{\nu_1} * c_2^{\nu_2} ...).$$

Следовательно, чем больше концентрации реагентов отличаются от значений равновесных концентраций, тем больше сродство химической реакции и тем дальше координата реакции от равновесия.

2.2.2. Сопряжение потоков химических реакций.

Теорема Онзагера

Для обеспечения процессов жизнедеятельности особенно важны процессы сопряжения химических реакций друг с другом. Рассмотрим простейшую химическую реакцию вблизи равновесия, где очевидно, что скорость образования вещества «В» равна скорости убыли вещества «А».



Кинетическое уравнение реакции имеет вид:

$$\dot{C}_B - \dot{C}_A = k_1 C_A - k_{-1} C_B$$

где \dot{C}_A и \dot{C}_B — скорости изменения концентраций, k_1 и k_{-1} — константы скоростей прямой и обратной реакций; точка над обозначением концентрации — производная по времени, или скорость реакции.

Скорость реакции есть *обобщенный поток* $J_{\text{хим}} = v = \dot{C}_B = -\dot{C}_A$. В равновесии скорость реакции равна нулю: $v = 0$, или $k_1(C_A)_{\text{eq}} = k_{-1}(C_B)_{\text{eq}}$.

Константа равновесия выражается через равновесные концентрации и константы скоростей прямой и обратной реакций в виде:

$$K = k_1/k_{-1} = (C_B)_{\text{eq}}/(C_A)_{\text{eq}} \quad [2.18]$$

Допустим, что система принципиально неравновесна, но близка к равновесию. В этом случае концентрации реагентов C_A и C_B будут равны:

$$C_A = (C_A)_{\text{eq}} + \alpha_A \text{ и } C_B = (C_B)_{\text{eq}} + \alpha_B.$$

Поскольку отклонения от равновесных концентраций очень малы, то соблюдается условие: $\alpha_A < (C_A)_{\text{eq}}$; $\alpha_B < (C_B)_{\text{eq}}$. В этом случае очевидно, что

$$C_A + C_B = (C_A)_{\text{eq}} + (C_B)_{\text{eq}}$$

и, следовательно, $\alpha_A + \alpha_B = 0$, $\alpha_A = -\alpha_B$.

В таких условиях вблизи равновесия обобщенный поток реакции будет равен:

$$J_{\text{хим}} = k_1[(C_A)_{\text{eq}} + \alpha_A] - k_{-1}[(C_B)_{\text{eq}} + \alpha_B] = [k_1(C_A)_{\text{eq}} - k_{-1}(C_B)_{\text{eq}}] + k_1\alpha_A - k_{-1}\alpha_B.$$

Выражение в квадратных скобках равно нулю, так как отвечает условию равновесия. С учетом того, что $\alpha_B = -\alpha_A$, а также принимая во внимание [2.18], в итоге получим уравнение:

$$J_{\text{хим}} = \alpha_A(k_1 + k_{-1}) = \alpha_A k_1(1 + k_{-1}/k_1) = \alpha_A k_1(1 + 1/K) = \alpha_A k_1(1 + K)/K. \quad [2.19]$$

Уравнение [2.19] представляет собой выражение для потока реакции в терминах химической кинетики. Теперь получим выраже-

ние для потока реакции в терминах неравновесной термодинамики. Сродство реакции в нашем примере, где стехиометрические коэффициенты равны единице, определяется разностью химических потенциалов:

$$\Delta A = \mu_A - \mu_B.$$

В равновесии сродство реакции равно нулю. Обобщенная сила реакции равна « $\Delta A/T$ » (см. [2.16]). При небольших отклонениях от равновесия разумно предположить, что *потоки линейно (прямо пропорционально) зависят от обобщенных сил*. Это ключевое допущение линейной неравновесной термодинамики:

$$J_{\text{хим}} = v = L(\Delta A/T) = L(\mu_A - \mu_B)/T. \quad [2.20]$$

где L — феноменологический коэффициент, связывающий потоки « J » с обобщенной силой « $\Delta A/T$ »: $L = k_1(C_A)_{\text{eq}}/R$. Его значение получим, используя выражение для химического потенциала [2.17] и учитывая, что концентрация незначительно отклоняется от равновесной — $C = (C_{\text{eq}} + \alpha)$. В результате имеем

$$\begin{aligned} \Delta A = \mu_A - \mu_B = \mu_A^0 + RT \ln[(C_A)_{\text{eq}} + \alpha_A] - \mu_B^0 - RT \ln[(C_B)_{\text{eq}} + \alpha_B] = \mu_A^0 - \mu_B^0 + RT \ln[(C_A)_{\text{eq}}^* (1 + \alpha_A/(C_A)_{\text{eq}})] - \\ - RT \ln[(C_B)_{\text{eq}}^* (1 + \alpha_B/(C_B)_{\text{eq}})] = [\mu_A^0 - \mu_B^0 + RT \ln[(C_A)_{\text{eq}}] - \\ - RT \ln[(C_B)_{\text{eq}}] + RT \ln(1 + \alpha_A/(C_A)_{\text{eq}}) - RT \ln(1 + \alpha_B/(C_B)_{\text{eq}})]. \end{aligned}$$

Выражение в квадратных скобках отвечает условию равновесия и равно нулю. Для дальнейших преобразований воспользуемся приближением $\ln(1 + x) \sim x$, если $x < 1$.

$$\Delta A = RT \ln(1 + \alpha_A/(C_A)_{\text{eq}}) - RT \ln(1 + \alpha_B/(C_B)_{\text{eq}}) \sim RT[\alpha_A/(C_A)_{\text{eq}} - \alpha_B/(C_B)_{\text{eq}}] = RT^* \alpha_A/(C_A)_{\text{eq}} [1 - [\alpha_B/(C_B)_{\text{eq}}] \cdot [(C_A)_{\text{eq}}/\alpha_A]].$$

С учетом того, что $\alpha_B = -\alpha_A$ и $K = k_1/k_{-1} = (C_B)_{\text{eq}}/(C_A)_{\text{eq}}$, получим:

$$\Delta A = RT^* [\alpha_A/(C_A)_{\text{eq}}] \cdot (1 + 1/K) = RT^* \alpha_A/(C_A)_{\text{eq}} [1 + K]/K.$$

Учитывая, что $J_{\text{хим}} = L \cdot \Delta A/T$, получим:

$$J_{\text{хим}} = v = L^* R^* [\alpha_A/(C_A)_{\text{eq}}] [1 + K]/K. \quad [2.21]$$

Приравнявая [2.19] и [2.21], получим:

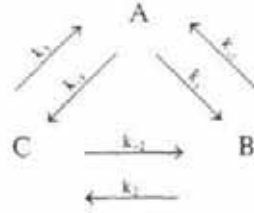
$$L^* R^* [\alpha_A/(C_A)_{\text{eq}}] [1 + K]/K = \alpha_A k_1 [1 + K]/K,$$

следовательно, сокращая на $\frac{\alpha_A [1 + K]}{K}$, получим:

$$L = k_1^* (C_A)_{\text{eq}}/R. \quad [2.22]$$

Это значение феноменологического коэффициента « L » (коэффициента пропорциональности между термодинамическими потоками и силами).

С учетом полученных результатов рассмотрим связь потоков с обобщенными силами при сопряжении нескольких реакций. Для этого представим простейший цикл из трех реакций:



Потоки каждой реакции вблизи равновесия будут равны:

$$J_1 = k_1 \alpha_A - k_{-1} \alpha_B; J_2 = k_2 \alpha_A - k_{-2} \alpha_B; J_3 = k_3 \alpha_A - k_{-3} \alpha_B$$

Значения сродства для каждой реакции цикла будут равны соответственно:

$$\Delta A_1 = \mu_A - \mu_B, \Delta A_2 = \mu_B - \mu_C, \Delta A_3 = \mu_C - \mu_A.$$

Учитывая, что цикл в целом отвечает условию равновесия, суммирование $\Delta A_1 + \Delta A_2 + \Delta A_3 = \mu_A - \mu_B + \mu_B - \mu_C + \mu_C - \mu_A = 0$, следовательно, сродство каждой пары цикла реакций можно выразить через сродство двух других пар реакций.

Определим поток энтропии [2.14] — $dS/dt = \sum (X_i J_i)$ — как сумму произведений термодинамической силы $X_i = \Delta A_i/T$ на соответствующий поток J_i :

$$dS/dt = J_1 \Delta A_1/T + J_2 \Delta A_2/T + J_3 \Delta A_3/T,$$

выразив $\Delta A_3 = -\Delta A_1 - \Delta A_2$ и опустив для краткости значки « Δ » здесь и далее, получим:

$$dS/dt = J_1 \Delta A_1/T + J_2 \Delta A_2/T + J_3 (-A_1 - A_2)/T = [2.23] \\ = (J_1 - J_3) A_1/T + (J_2 - J_1) A_2/T.$$

Поскольку система рассматривается вблизи состояния равновесия, отметим, что потоки $(J_1 - J_3)$ и $(J_2 - J_1)$ есть линейные функции термодинамических сил [2.20]:

$$J_1 - J_3 = L_{11} A_1/T + L_{12} A_2/T,$$

$$J_2 - J_1 = L_{21} A_1/T + L_{22} A_2/T. [2.24]$$

С учетом полученного выражения для феноменологического коэффициента « L » [2.22] потоки J_1 , J_2 и J_3 будут равны:

$$J_1 = k_1 (C_A)_{eq}/R^* (A_1/T), J_2 = k_2 (C_B)_{eq}/R^* (A_2/T), J_3 = \\ = k_3 (C_C)_{eq}/R^* (-A_1 - A_2)/T.$$

Подставив уравнения для потоков в систему [2.24], получим:

$$J_1 - J_3 = [k_1 (C_A)_{eq} + k_3 (C_C)_{eq}]/R^* A_1/T + [k_3 (C_C)_{eq}]/R^* A_2/T,$$

$$J_2 - J_1 = [k_3 (C_C)_{eq}]/R + [k_2 (C_B)_{eq} + k_3 (C_C)_{eq}]/R^* A_2/T. [2.25]$$

С учетом [2.24] и [2.25] значения феноменологических коэффициентов « L » определяются как:

$$L_{11} = [k_1 (C_A)_{eq} + k_3 (C_C)_{eq}]/R \text{ и } L_{22} = [k_2 (C_B)_{eq} + k_3 (C_C)_{eq}]/R \\ L_{12} = L_{21} = [k_3 (C_C)_{eq}]/R. [2.26]$$

Последнее выражение отражает равенство диагональных феноменологических коэффициентов системы сопряженных потоков $L_{ij} = L_{ji}$ и называется, теоремой Онзагера. Она была доказана американским физиком Л. Онзагером в 1931 г. По значению полученного результата для линейной неравновесной термодинамики открытых систем эту теорему часто называют IV законом термодинамики.¹ Теореме Онзагера можно сформулировать следующим образом: в области равновесия зависимость любого потока J_i от силы X_i совпадает с аналогичной зависимостью потока J_i от силы X_j .

Сопряжение химических реакций позволяет в открытой системе протекать реакциям, запрещенным в изолированных системах, например реакциям с положительным изменением свободной энергии. Такие реакции в организме, как правило, сопряжены с гидролизом АТФ. Универсальная роль АТФ как донора свободной энергии может проявляться только в открытых системах. Если бы клетки и организмы были изолированными системами, то АТФ не могла бы играть своей роли. Благодаря активным процессам биологического окисления скорость ресинтеза АТФ в нашем организме огромна. В зависимости от интенсивности энергозатрат в организме человека в сутки синтезируется (и гидролизуется) до сотни килограммов АТФ! Наш организм — весьма производительная динамичная химическая «машина», и запасов АТФ хватает для поддержания жизнедеятельности всего на несколько секунд, креатинфосфата — на минуту, а всей глюкозы крови только на 15 мин.

Рассмотрим кратко самый важный для обеспечения жизнедеятельности пример сопряжения химических реакций — сопряжение окисления и фосфорилирования. Система линейных уравнений двух процессов — окисления (о) и фосфорилирования (ф) — имеет вид:

$$J_o = L_{11} A_o/T + L_{12} A_\phi/T.$$

$$J_\phi = L_{21} A_o/T + L_{22} A_\phi/T.$$

Учитывая теорему Онзагера, $L_{12} = L_{21}$, и введя обозначения: $x = A_\phi/A_o$, $l = (L_{22}/L_{11})^{1/2}$ и $q = L_{12}/(L_{11} L_{22})^{1/2}$ — после несложных алгебраических преобразований находим отношение потоков фосфорилирования и окисления:

$$J_\phi/J_o = (q + lx)/(l^{-1} + q^*x).$$

где « q » — степень сопряжения окисления и фосфорилирования. При полном разобщении окислительного фосфорилирования $q = 0$ и отношение потоков « J_ϕ/J_o » будет равно $l^* (A_\phi/A_o)$. При полном сопряжении $q = 1$ — отношение потоков фосфорилирования и окисления будет: $J_\phi/J_o = (L_{22}/L_{11})^{1/2}$. В результате при полном сопряжении отношение потоков J_ϕ/J_o не зависит от отношения сродства A_ϕ/A_o . Не углубляясь в конкретные кинетические модели окислительного фосфорилирования, укажем, что степень сопряжения возрастает при увеличении скорости мембранного транспорта протонов через АТФ-синтазу (протонную помпу).

¹III закон термодинамики устанавливает абсолютные значения энтропии вблизи абсолютного нуля: $S \rightarrow 0$ при $T \rightarrow 0$.

2.2.3. Стационарные состояния открытых систем.

Теорема Пригожина

Открытые системы находятся в неравновесном состоянии, и изменение суммарной энтропии в них определяется следующей зависимостью:

$$dS = d_i S + d_e S$$

Возможно такое состояние, когда поток энтропии полностью компенсирует ее продукцию:

$$dS/dt = d_i S/dt + d_e S/dt = 0 \text{ или } d_i S = -d_e S.$$

Энтропия открытой системы будет неизменной сколь угодно долго, что свойственно равновесным системам, однако не будет максимальной, что отличает такое состояние от равновесия. Данное положение характерно для живого организма, который в течение продолжительного времени не изменяет свои макропараметры и соответственно энтропию, но одновременно в нем протекает множество реакций, далеких от равновесия. В 30-е годы XX в. советский биолог Э. Бауэр назвал такую ситуацию «устойчивым неравновесием», а один из основоположников термодинамики открытых систем Л. фон Бергаланффи — «состоянием проточного равновесия».

Рассмотрим открытую систему, которая обменивается с окружающей средой веществом и энергией в условиях поддержания постоянными макропараметров: масса системы и разность температур с окружающей средой остаются неизменными. В системе при этом отсутствует поток вещества: $J_M = 0$ и присутствует тепловой поток $J_T > 0$ при фиксированной силе XT — разности температур системы и окружающей среды.

Скорость изменения энтропии будет равна:

$$dS/dt = \sum X_i J_i = J_T X_T + J_M X_M. \quad [2.27]$$

С учетом того, что потоки есть линейные функции термодинамических сил, зависимость их от последних имеет вид:

$$\begin{aligned} J_T &= L_{11} X_T + L_{12} X_M > 0, \\ J_M &= L_{21} X_T + L_{22} X_M = 0. \end{aligned} \quad [2.28]$$

Подставляя значения потоков [2.20] в уравнение продукции энтропии [2.23] с учетом теоремы Онзагера $L_{12} = L_{21}$, получим:

$$dS/dt = L_{11} X_T^2 + 2L_{12} X_M X_T + L_{22} X_M^2.$$

Производная последнего выражения для dS/dt по X_M при условии $X_T = \text{const}$ равна:

$$dS/(dt * dX_M) = 2L_{22} X_M + 2L_{12} X_T \Rightarrow 2J_M = 0.$$

как следует из второго уравнения системы [2.28], а вторая производная — $d^2S/(dt * dX_M^2) = 2L_{22} > 0$.

Таким образом, в стационарном состоянии продукция энтропии имеет экстремум, а поскольку $d^2S/(dt * dX_M^2) > 0$, характер экстремума — минимум. Отсюда следует, что

$$dS/dt \rightarrow \min.$$

В стационарном состоянии продукция энтропии системы dS/dt постоянна и имеет минимальное из возможных значений. Это формулировка *теоремы Пригожина*, которая является одним из главных теоретических достижений неравновесной термодинамики открытых систем в XX в.

В итоге получили весьма нетривиальный результат, который состоит в том, что в стационарном состоянии продукция энтропии не только уравновешена потоком энтропии (это следует из условия стационарного состояния), но и стремится к минимальному значению из всех доступных состояний.

Теорема Пригожина доказана только для открытых систем вблизи состояния равновесия, т.е. для тех условий, когда потоки являются линейными функциями обобщенных сил: $J_{хим} = v = L * A/T$. В условиях, далеких от равновесия, в общем случае теорема Пригожина неприменима. Пределы применимости теоремы Пригожина для биологических систем серьезно обсуждаются учеными в течение последнего полувека. Если соблюдается теорема Онзагера, то критерий минимума продукции энтропии сохраняется и для далекой от равновесия системы.

В настоящее время практические врачи мало используют закономерности современной термодинамики для диагностики и лечения пациентов. Это объяснимо, поскольку прикладная термодинамика вряд ли позволит улучшить нозологическую диагностику в клинической медицине, однако она обеспечивает возможность уточнить границу между здоровьем и болезнью. Например, высокая физическая работоспособность зачастую достигается ценой напряжения компенсаторных процессов, и продукция энтропии организмом спортсмена на пике нагрузки далека от минимального значения. Она будет также возрастать при таких отклонениях от стационарного состояния, как интенсивный рост всего организма, воспаление либо новообразование, и при повышении активности процессов старения.

2.2.4. Энергетический обмен организма

Энерготраты целостного организма можно условно разделить на основной обмен и рабочую прибавку. Основной обмен — это энерготраты организма в состоянии покоя, лежа, натощак, в состоянии бодрствования, в утренние часы при условии температурного комфорта. При соблюдении перечисленных выше условий в организме совершаются следующие

виды работ: работа синтеза АТФ, механическая работа мышечного сокращения (деятельность сердечно-сосудистой и дыхательной систем), работа по поддержанию ионных градиентов, работа химического синтеза белков и нуклеиновых кислот. Измерение энерготрат осуществляется методами *прямой и непрямой калориметрии*. Прямая калориметрия — непосредственное измерение выделяемой организмом теплоты. Самым точным прибором для определения теплоты, выделяемой организмом, является *градиентный калориметр*. Данный прибор измеряет тепловой поток от внутренней стенки калориметра к наружной. Очевидно, что в калориметре поддерживаются постоянными значения параметров температуры, влажности, концентрации кислорода и углекислого газа. Измерение энерготрат человека методом прямой калориметрии требует громоздкого и дорогостоящего оборудования.

Энерготраты человека экспериментально и в клинике чаще определяют по результатам анализа количества потребляемого организмом кислорода. Потребление 1 л кислорода соответствует выделению 19,6—21,1 кДж. Точный *калорический эквивалент* 1 л кислорода зависит от преимущественного типа катаболизма: углеводного, жирового или белкового. Тип катаболизма в свою очередь определяет значение *дыхательного коэффициента*: отношение объема выделенного углекислого газа к объему потребленного кислорода — $\dot{V}_{CO_2}/\dot{V}_{O_2}$. Определение дыхательного коэффициента позволяет по расчетным таблицам установить значение калорического коэффициента кислорода, а количество потребленного кислорода соответствует выделенной теплоте. У здоровых людей, соблюдающих смешанную диету, дыхательный коэффициент равен 0,82. У лиц, страдающих сахарным диабетом, дыхательный коэффициент ниже и может достигать 0,6. При преимущественно углеводном обмене дыхательный коэффициент равен 1; жировом обмене — 0,7; белковом — 0,81. При значении дыхательного коэффициента 0,7 калорический коэффициент кислорода равен 19,6 кДж*л⁻¹, при дыхательном коэффициенте 1 он будет 21,1 кДж*л⁻¹.

Длительное потребление чистых углеводов приводит к эндогенному синтезу липидов из углеводов, и значение дыхательного коэффициента становится больше единицы. В экспериментах на животных получали значение дыхательного коэффициента более 1,5.

Интенсивность основного обмена у мужчин с массой тела 70 кг составляет в среднем 85 Вт (1750 ккал*сут⁻¹), у женщин с массой тела 70 кг — 76 Вт (1570 ккал*сут⁻¹). Физическая нагрузка многократно повышает энерготраты организма, и при выполнении тяжелой кратковременной работы энерготраты могут превышать основной обмен в 20 раз. Максимальные энерготраты могут быть высокими у спортсменов, но при

этом они могут являться показателем тренированности и выносливости, а не здоровья. Универсальным и значимым критерием здоровья выступает коэффициент полезного действия дозированной мышечной работы, т.е. отношение полезной работы и суммарных энерготрат организма, определенных прямыми методами или рассчитанными по потреблению кислорода.

Величина основного обмена и дополнительных энерготрат при дозированной физической нагрузке является важным интегральным показателем энергетического обмена организма.

2.2.5. Способы теплопередачи. Уравнение теплового обмена

Важнейшим условием нормального существования организма является поддержание теплового баланса, который устанавливает равновесие между процессами теплопродукции и теплообмена организма. Традиционно теплопродукцию называют *химической* терморегуляцией, а теплообмен — *физической* терморегуляцией. Теплопродукция (М) характеризует процесс выделения тепла при биологическом окислении, синтезе макромолекул, транспорте веществ через биологические мембраны, мышечном сокращении и т.д. Все тепло, образующееся в организме или приносимое извне, при условии стационарного состояния уходит из него. Следовательно, термолитизис определяет совокупность процессов выделения образовавшейся тепловой энергии из организма. Выделяют четыре способа теплообмена (рис. 2.6): *теплопроводность, конвекцию, излучение и испарение*.

Теплопроводность Q_T определяет количество тепла, переносимого при контакте кожи с твердой средой либо с жидкостью и газами *без их перемешивания*, а конвекция Q_C при контакте только с жидкой и газообразной внешней средой. Перенос тепла путем излучения Q_R происходит в среднем инфракрасном диапазоне (с максимумом энергетической светимости при $\lambda = 9,3$ мкм). Наконец, тепло, выделяемое из организма путем испарения жидкости Q_E , прямо пропорционально массе испарившейся с поверхности тела жидкости.

Равенство интенсивности процессов теплопродукции и теплоотдачи в организме отражает уравнение теплового баланса человека:

$$M \pm Q_T \pm Q_C \pm Q_R - Q_E = 0. \quad [2.29]$$

Теплопроводность прямо пропорциональна произведению разности температур тела и окружающей среды, площади теплопроводящей поверхности, времени экспозиции и обратно пропорциональна толщине теплопроводящего слоя:

$$Q_T = k[(T_c - T_i)/l] * S * t$$

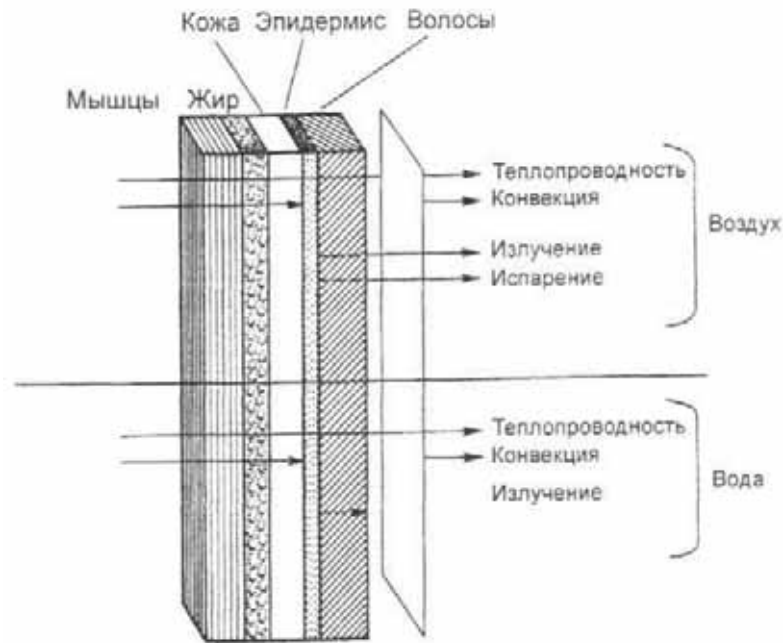


Рис. 2.6. Способы теплообмена.

где K — коэффициент теплопроводности, T_c — температура окружающей среды, T_i — температура поверхности тела, l — толщина теплопроводящего слоя (в частности, одежды), S — площадь теплопроводящей поверхности, t — промежуток времени.

Если температура окружающей среды больше температуры тела, то тепловой поток направлен внутрь и тело нагревается, а если окружающая среда менее нагрета, чем поверхность тела, оно остывает.

Конвекция — перемешивание холодных и горячих слоев газа и жидкости вследствие их разной плотности. Поскольку плотность газа и жидкости прямо пропорциональна температуре, то конвекция также прямо пропорциональна разности температур нагреваемого тела и окружающей среды:

$$Q_c = C \cdot (T_c - T_i) \cdot S \cdot t,$$

где C — коэффициент, зависящий от теплоемкости и вязкости окружающего газа или жидкости.

Интенсивность излучения, или энергетическая светимость тела, рассчитывается по закону Стефана—Больцмана:

$$Q_R = \sigma \cdot (T_c^4 - T_i^4) \cdot S \cdot t,$$

где σ — постоянная Стефана-Больцмана (см. 2.3.1).

Теплопотери за счет испарения прямо пропорциональны массе испарившегося (не выделившегося!) пота и других жидкостей:

$$Q_E = L \cdot m,$$

где L — удельная теплота парообразования, m — масса испарившейся жидкости.

Следует обратить внимание, что при испарении *теплота всегда теряется телом*. Испарение — единственный источник обеспечения постоянства температуры тела, если температура окружающей среды больше, чем температура тела. Если наряду с высокой температурой окружающего воздуха он имеет и высокую, близкую к 100 %, влажность, то при продолжительном пребывании в таких условиях происходит перегревание организма. В обычных условиях (при температуре окружающей среды 293 °К и суммарном теплообразовании организма 418 кДж * ч⁻¹ доля различных путей теплообмена составляет: теплопроводность и конвекция 15 %, излучение — 50-60 %, испарение — 20 %.

ТЕСТЫ

1. В линейных неравновесных системах:

- Обобщенные силы есть линейные функции абсолютной температуры.
- Потоки есть линейные функции термодинамических сил.
- Продукция энтропии прямо пропорциональна абсолютной температуре системы.
- Свободная энергия системы находится в линейной зависимости от стехиометрических коэффициентов реакций.

2. Критерий равновесного состояния системы:

- Энтропия в равновесной системе уменьшается.
- Энтропия в равновесной системе увеличивается.
- Энтропия равновесной системы максимальна.
- Энтропия равновесной системы минимальна.

3. Продукция энтропии в линейных неравновесных системах равна:

- Сумме произведений обобщенных сил на обобщенные потоки: $dS/dt = \sum X_i J_i$.
- Сумме обобщенных сил и обобщенных потоков $dS/dt = \sum X_i + \sum J_i$.
- Отношению суммы обобщенных сил к сумме обобщенных потоков: $dS/dt = \sum X_i / \sum J_i$.
- Сумме квадратов обобщенных сил и обобщенных потоков $dS/dt = (\sum X_i)^2 + (\sum J_i)^2$.

4. Обобщенными потоками в химических реакциях являются:
 - А. Произведение химического потенциала на число молей участвующего в реакции вещества: $J_i = \mu_i n_i$.
 - Б. Отношение химического потенциала реагента к его стехиометрическому коэффициенту: $J_i = \mu_i / \nu_i$.
 - В. Скорость химических реакций: $J_i = dn_i/dt$.
5. В открытых системах любые реакции идут с:
 - А. Увеличением энтропии системы.
 - Б. Уменьшением энтропии системы.
 - В. Уменьшением свободной энергии.
 - Г. Увеличением свободной энергии.
6. Теорема Онзагера состоит в том, что:
 - А. Обобщенные потоки сопряженных реакций есть линейные функции термодинамических сил.
 - Б. Обобщенные потоки сопряженных реакций обратно пропорциональны квадрату абсолютной температуры.
 - В. Диагональные феноменологические коэффициенты сопряженных реакций вида L_{ii} равны L_{jj} .
 - Г. Диагональные феноменологические коэффициенты сопряженных реакций вида L_{ji} равны L_{ji} .
7. Критерий стационарного состояния состоит в том, что:
 - А. Поток энтропии равен ее продукции в системе, и продукция имеет минимальное из возможных значений.
 - Б. Поток энтропии равен ее продукции в системе, и продукция имеет максимальное из возможных значений.
 - В. Поток энтропии преобладает над ее продукцией в системе.
 - Г. Продукция энтропии системы превышает ее поток.
8. Сущность определения энерготрат человека методом прямой калориметрии состоит в:
 - А. Расчете энерготрат организма на основании учета энергетической ценности потребленной пищи.
 - Б. Расчете энерготрат по известным теплоизоляционным свойствам одежды и эффективной температуре окружающей среды.
 - В. Расчете энерготрат на основании измерения объемов потребленного кислорода и выделенного углекислого газа.
9. В стационарном состоянии у человека и других гомойотермных (теплокровных) организмов:
 - А. Результаты измерения энерготрат посредством прямой калориметрии совпадают с данными непрямой калориметрии.

- Б. Результаты измерения энерготрат посредством непрямой калориметрии превышают показатели, полученные с помощью прямой калориметрии.
- В. Результаты измерения энерготрат посредством прямой калориметрии превышают показатели, полученные с помощью непрямой калориметрии.

10. Преобладание в организме анаболических реакций (ассимиляция) над катаболическими (диссимиляция) будет сопровождаться:
 - А. Равенством результатов измерения энерготрат посредством прямой и непрямой калориметрии.
 - Б. Превышением результатов прямой калориметрии над результатами непрямой калориметрии.
 - В. Превышением результатов непрямой калориметрии над результатами прямой калориметрии.

Ответы: 1 - Б; 2 - В; 3 - А; 4 - В; 5 - В; 6 - Г; 7 - А; 8 - В; 9 - А; 10 - В.

2.3. Основы квантовой биофизики

2.3.1. Законы теплового излучения

Тепловое излучение — электромагнитное излучение тел, происходящее за счет их внутренней энергии. Тепловое излучение имеет место при любой температуре, отличной от абсолютного нуля. При невысоких температурах излучается относительно малая энергия, а максимум спектра излучения приходится на невидимую инфракрасную область. При нагревании тел они излучают все больше энергии, а максимум энергетической светимости спектра смещается в область коротких волн. Нагретое до нескольких тысяч градусов по Цельсию тело имеет энергетический максимум теплового излучения в области видимого спектра.

Тепловое излучение — единственный вид *равновесного* излучения тел. Если температура тела постоянна, то оно и излучение находятся в равновесии, т.е. сколько энергии тело излучает, столько и поглощает. Если энергии излучается больше, чем поглощается, то тело начнет охлаждаться, и этот процесс будет продолжаться до восстановления равновесия.

Интенсивность теплового излучения характеризуется удельным потоком энергии на единицу площади, измеряемой в ваттах, деленных на квадратный метр ($\text{Вт}/\text{м}^2$). Поток энергии, испускаемый единицей поверхности тела по всем направлениям, в пределах телесного угла 4π стерадиан, называется *энергетической светимостью тела*, обозначается буквами R_e и имеет размерность $[\text{Вт} \cdot \text{м}^{-2}]$. Другой важной характеристикой излу-

чения является *спектральная плотность энергетической светимости* — доля интенсивности при данной длине волны. Эту величину часто называют *испускательной способностью* $r_\lambda = \xi R_E / \xi \lambda$.

Равновесие излучения и вещества подразумевает равновесие между излучением и поглощением. Количественно поглощение характеризуется отношением *помещенной энергии лучистого потока* на данной длине волны $\Phi_\lambda^{\text{полг}}$ к энергии *падающего лучистого потока* на данной длине волны $\Phi_\lambda^{\text{пад}}$. Величина $\alpha_\lambda = \Phi_\lambda^{\text{полг}} / \Phi_\lambda^{\text{пад}}$ называется *поглощательной способностью*, или *монохроматическим коэффициентом поглощения*.

При постоянной температуре для сохранения теплового равновесия любого тела с излучением необходимо, чтобы отношение испускательной способности к его поглощательной способности было постоянным. В противном случае равновесие будет нарушено: одни тела будут самопроизвольно нагреваться, а другие остывать. Математическая форма записи этого явления была впервые предложена Р. Кирхгофом и носит название *закона Кирхгофа*:

$$(r_\lambda / \alpha_\lambda)_1 = (r_\lambda / \alpha_\lambda)_2 = (r_\lambda / \alpha_\lambda)_3 \dots = f(\lambda; T).$$

Отношение спектральной плотности энергетической светимости к монохроматическому коэффициенту поглощения не зависит от природы тел и для данной длины волны и температуры величина постоянная.

Следствием закона Кирхгофа является тот факт, что черные тела на Солнце быстро нагреваются и быстро остывают, а тела с зеркальной поверхностью, наоборот, нагреваются долго, но и долго сохраняют тепло.

Понятие равновесия между телами и излучением подразумевает, что излучение переносит тепловую энергию, мерой которой является температура. Термодинамические соображения привели Л. Больцмана в 1884 г. к строгому обоснованию экспериментального наблюдения И. Стефана, которое состояло в том, что энергетическая светимость нагретых тел пропорциональна четвертой степени их абсолютной температуры. *Закон Стефана—Больцмана* устанавливает соответствие между энергетической светимостью тел R_E и их температурой T :

$$R_E = \sigma T^4,$$

где σ — постоянная Стефана-Больцмана — равна $5,67 \cdot 10^{-8}$ Вт/(м²·К⁴). *Энергетическая светимость абсолютно черного тела пропорциональна четвертой степени его абсолютной температуры.*

Закон Стефана-Больцмана строго соблюдается только для абсолютно черных тел. для которых поглощательная способность равна единице для всех длин волн при любой температуре.

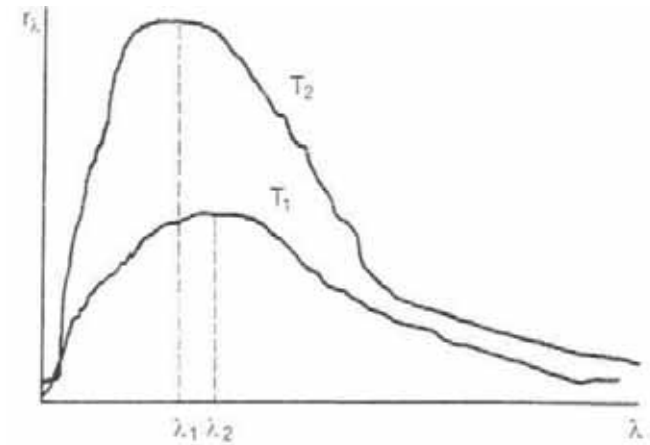


Рис. 2.7. Спектральная плотность энергетической светимости двух абсолютно черных тел, имеющих различные температуры T_1 и T_2 ($T_2 > T_1$).

Тепловое излучение происходит во всей области спектра электромагнитных волн, но максимум спектральной плотности энергетической светимости зависит от температуры и по мере нагревания тела смещается в область коротковолнового излучения.

Длина волны электромагнитного излучения, на которую приходится максимальное значение спектральной плотности энергетической светимости тела, обратно пропорциональна его абсолютной температуре (закон смещения Вина):

$$\lambda_{\text{max}} = b/T,$$

где b — постоянная Вина, равная $2,898 \cdot 10^{-3}$ м·К.

Напомним, что в сторону коротких волн сдвигается лишь максимум спектральной плотности энергетической светимости, тогда как тело излучает во всем спектре электромагнитных волн. На рис. 2.7 представлены зависимости спектральной плотности энергетической светимости двух абсолютно черных тел, нагретых до температур T_1 и T_2 ($T_2 > T_1$). Максимум спектральной плотности энергетической светимости при повышении температуры сдвигается в сторону более коротких волн. Интеграл от r_λ во всем диапазоне длин волн равен энергетической светимости:

$$R = \int_0^\infty r_\lambda d\lambda.$$

Исходя из геометрического смысла определенного интеграла мы можем определить, что *энергетическая светимость*

равна площади под кривой, отображающей функциональную зависимость спектральной плотности энергетической светимости от длины волны λ (см. рис. 2.7).

Для определения зависимости спектральной плотности энергетической светимости от длины волны и температуры М. Планку пришлось предположить, что энергия излучается и поглощается только порциями — *квантами*.

Как и любая частица, квант обладает энергией:

$$W = h\nu = hc/\lambda,$$

где ν — частота излучения, а λ — длина волны.

Спектр теплового излучения и поглощения *непрерывный*, так как энергетические уровни тела макроскопических размеров очень близко отстоят друг от друга. Например, пусть тело имеет линейный размер 1 мм и массу 1 мг, тогда, согласно формуле [2.2], разность между уровнями энергии будет порядка $h^2/8mL^2$, где h — постоянная Планка, $6,626 \cdot 10^{-34}$ Дж*с, m — масса, 10^{-6} г, L — линейный размер, 10^{-3} м. Расчет показывает, что разность энергии между первым и основным уровнями будет $5,5 \cdot 10^{-56}$ Дж, или $2,9 \cdot 10^{-37}$ эВ. Это очень незначительная величина, измерение которой современной технике недоступно. Другое дело излучение и поглощение отдельными атомами и молекулами, размеры которых имеют порядок 10^{-9} – 10^{-10} м, а масса равна всего 10^{-20} – 10^{-23} г. В этом случае разность энергетических уровней, согласно [2.2], имеет порядок 10^{-1} – 10^1 эВ. Такие величины энергии мы можем надежно регистрировать, так как разность реальных энергетических уровней атомов имеет порядок 10^{-1} – 10 эВ.

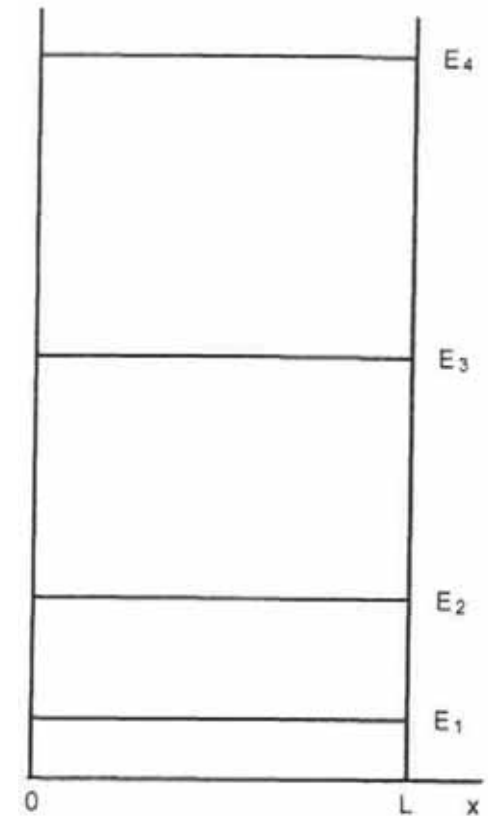
2.3.2. Механизмы поглощения и излучения энергии атомами и молекулами

Энергия микрочастиц в потенциальной яме зависит от номера уровня « n » как $E = h^2 n^2 / 8mL^2$ (см. раздел 2.1.1). Таким образом, уровни энергии в потенциальном поле с «вертикальными» стенками зависят от номера уровня в квадратической степени, т.е. уровни энергии как бы «разбегаются» — $E_n \propto n^2$ (рис. 2.8).

Профиль потенциальной энергии реального атома не имеет «вертикальных» границ, а соответствует потенциальному полю точечного заряда, т.е. обратно пропорционален расстоянию до заряда: $E \propto 1/r$.

Следовательно, границы потенциального поля представляют собой ветви гиперболы, уровни энергии в поле не «разбегающиеся», а «сбегающиеся», причем в верхней полуплоскости электрон имеет такую энергию, что он уже покинул потенциальное поле электростатического (кулоновского) притя-

Рис. 2.8. Уровни энергии в потенциальной яме с вертикальными стенками. L — ширина ямы; E_1, E_2, E_3, E_4 — уровни энергии микрочастиц в потенциальном поле.



жения ядра и находится в свободном состоянии, а атом ионизирован.

При отрицательном значении потенциальной энергии электрон находится в потенциальной яме, связан с атомом и имеет дискретные значения энергии. Положительное значение его потенциальной энергии свидетельствует о том, что электрон с атомом не связан и его энергия может принимать любые, а не только фиксированные дискретные значения (рис. 2.9).

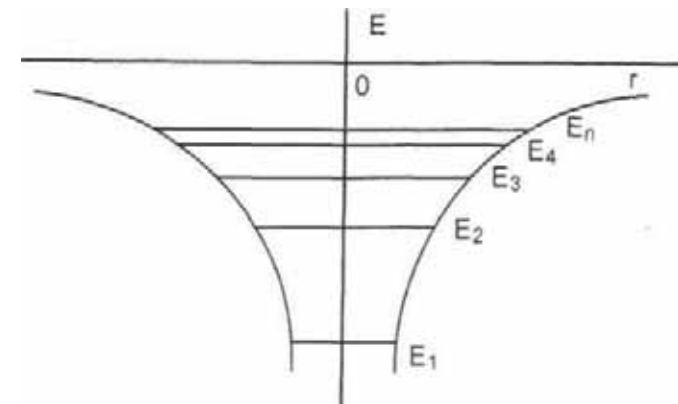


Рис. 2.9. Уровни энергии атома.

E — уровни энергии атома, r — расстояние от ядра.

При переходе электрона из одного энергетического состояния атома в другое происходит поглощение или испускание кванта электромагнитной энергии. Если переход совершается с большего уровня на меньший — энергия излучается, а если с меньшего на больший — энергия поглощается. Частота излучения прямо пропорциональна разности энергетических уровней, а длина волны соответственно обратно пропорциональна этой разности:

$$\nu = (E_3 - E_2)/h \text{ или } \lambda = c \cdot h / (E_2 - E_1),$$

где ν — частота, λ — длина волны, h — постоянная Планка, c — скорость света.

Поскольку атом может поглощать и излучать энергию, равную разности собственных энергетических уровней, то спектры атомов имеют *линейчатую* структуру, однако не все переходы между всевозможными энергетическими уровнями атома разрешены. Так, физически возможны только те переходы, при которых *орбитальное квантовое число* электрона « l » изменяется на ± 1 . Например, реально совершаются переходы электронов с « p » на « s » (или с « d » на « p ») подуровни и наоборот, однако невозможны переходы электронов, например, с « $3d$ » на « $2s$ » подуровни. В первом случае орбитальное квантовое число не изменяется, во втором изменяется на 2. Запреты на определенные энергетические переходы в атомной физике называются *правилами отбора*. Представленное правило отбора связано с законом сохранения момента импульса и является абсолютно строгим, т.е. никогда не нарушается.

В атомной физике могут быть такие энергетические переходы, которые в принципе возможны, но маловероятны и которые запрещены *нестрогими правилами отбора*. Например, электрон, как правило, сохраняет ориентацию собственного магнитного момента — спин, или спиновое квантовое число, однако в принципе возможны энергетические переходы с изменением спина, но они в сотни тысяч раз менее вероятны. Несмотря на малую вероятность, такие переходы обуславливают длительное сохранение атомами биомолекул возбужденных состояний, и без них не было бы жизни. Благодаря длительному (в атомных масштабах) существованию возбужденных состояний возможно и функционирование лазеров — одной из основ современных технологий физиотерапии.

Если переход атома из возбужденного состояния в основное сопровождается излучением на строго определенной длине волны, такое возбужденное состояние называется *синглетным*. Уровни энергии, на которых изменяется спин электрона, называются *триплетными*, так как при наблюдении в сильный спектроскоп переход из возбужденного триплетного состояния в основное соответствует трем близко расположенным спектральным линиям (рис. 2.10).

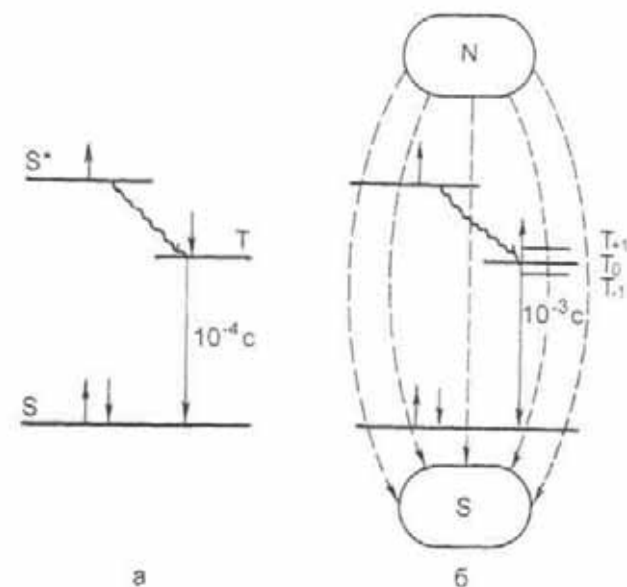


Рис. 2.10. Синглет-триплетное взаимодействие пары свободных биорадикалов (а) и его динамика в постоянном магнитном поле (б).

Непосредственный переход из основного (S_0) синглетного состояния в триплетное (Т) запрещен, однако с возбужденного уровня (S^* -уровня) электрон может перейти на Т-уровень без излучения фотона, если триплетный уровень атома является метастабильным. Поскольку переход Т— S_0 запрещен, то и электрон может находиться на возбужденном уровне довольно долго. Вместе с тем запрет на переход Т—S не является строгим и в конечном итоге электрон переходит на основной S_0 -уровень, а атом (молекула) возвращается в основное состояние.

Переход атома с возбужденного триплетного в основное синглетное состояние сопровождается сменой ориентации спина электрона с $\pm 1/2$ на $+1/2$ либо наоборот. В итоге суммарный спин атома может измениться на $+1$, -1 или 0 , т.е. остаться в прежнем состоянии, что соответствует синглетному уровню, изменение магнитного момента которого равно нулю. В общем случае различные спиновые состояния неизоэнергетичны, поэтому в спектроскопе видны три линии, однако все три подуровня триплетного состояния атома могут иметь одно значение энергии. Такое состояние называется *вырожденным*. В магнитном поле произойдет расщепление даже синглетного уровня и разность энергии между расщепленными уровнями будет пропорциональна индукции магнитного поля (образование зеемановского триплета):

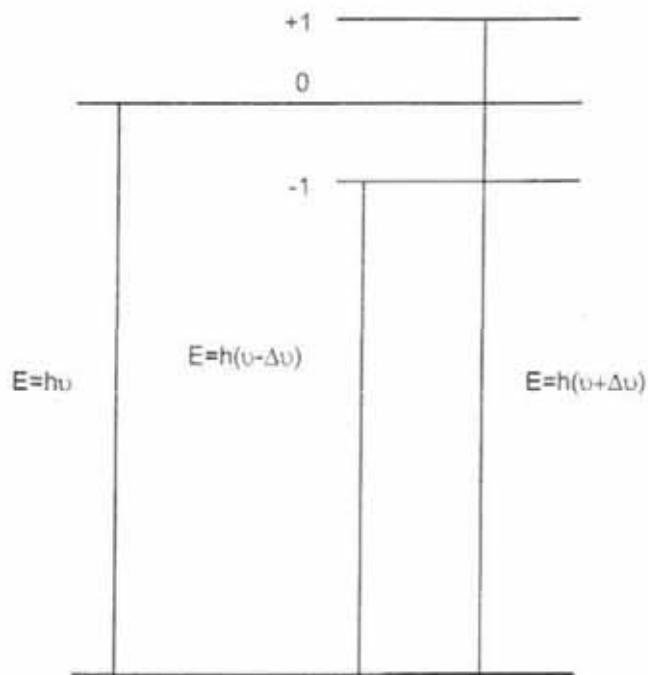


Рис. 2.11. Расщепление синглетного энергетического уровня в магнитном поле и образование зеемановского триплета.

$$\Delta E = \mu_B g m B,$$

где ΔE — разность энергии между расщепленными уровнями; μ_B — *магнетон Бора* — минимальная величина орбитального магнитного момента электрона; m — *магнитное квантовое число*, равное $2l+1$, где l — упоминаемое выше орбитальное квантовое число; g — *фактор Ланде*, зависящий от взаимодействия орбитального, магнитного и спинowego квантовых состояний электрона на данном уровне (изменяется от 1 до 2,06), B — величина индукции магнитного поля.

Расщепление уровней энергии атомов в магнитном поле открыто П. Зееманом в 1896 г. и называется эффектом Зеемана (рис. 2.11).

Отметим, что изучением расщепления спектров в магнитном поле продуктивно и глубоко занимались руководители кафедры физики Императорской Военно-медицинской академии профессор Н.Г. Егоров и его ассистент Н.Н. Георгиевский в конце XIX в. О глубине научного уровня их исследований свидетельствует тот факт, что на результаты их работ ссылался в своей нобелевской речи А.Г. Лоренц.

Изменения энергетических уровней атомов связаны с электронными переходами. В отличие от них молекулы име-

ют гораздо более сложные, чем атомы, конфигурации электронных орбиталей. В молекулах нет «чистых» атомных орбиталей s , p , d и f , они взаимно влияют друг на друга, изменяя характерную для отдельных атомов структуру и конфигурацию, образуя *гибридные* орбитали. Энергетические уровни молекул, подобно атомам, соответствуют переходам электронов с одной гибридной орбитали на другую. Тем не менее, кроме энергии электронных переходов, даже в простейших двухатомных молекулах имеются колебания ядер относительно положения равновесия. Энергия колебаний центров масс атомов в молекуле, т.е. в связанном состоянии, квантована и принимает дискретные значения.

Каждому энергетическому уровню, основному и любому возбужденному, связанному с состоянием электронов на орбитали, сопутствует целый ряд уровней-спутников, связанных с колебанием ядер атомов в молекуле. Кроме колебаний относительно положения равновесия ядер атомов, входящих в молекулу, сама молекула может вращаться как целое относительно центра масс. Энергия вращательного, или ротационного, движения также квантована, но разность энергетических уровней вращательного движения намного меньше, чем даже разность энергии колебаний. На рис. 2.12 представлены энергетические уровни простейшей двухатомной молекулы.

Как следует из рис. 2.12, полную энергию молекулы можно представить в виде суммы энергий относительно независимых движений — движения электронов, колебаний ядер и вращения самой молекулы как целого:

$$E = E_e + E_v + E_r.$$

С учетом всевозможных комбинаций переходов между колебательно-вращательными уровнями-спутниками молекулярные спектры будут не линейчатыми, как атомные, а полосатыми. В спектроскопах высокого разрешения полосы представляют собой набор лежащих близко друг к другу линий, соответствующих энергетическим переходам между синглетными (S) и триплетными (T) возбужденными состояниями биологических молекул. Следовательно, в биологических молекулах вероятны различные виды возможных переходов электронов (рис. 2.13).

Энергия, соответствующая энергии электронных переходов молекулы, по порядку величины равна 2–10 эВ и совпадает с энергией квантов ультрафиолетового и видимого излучений. При этом в указанном диапазоне разные электроны, участвующие в межатомных ковалентных связях, например σ - и π -электроны, имеют существенно различающиеся величины разности энергии между основным и возбужденными уровнями. Так, ответственные за одинарные ковалентные связи σ -электроны, как правило, возбуждаются квантами ко-

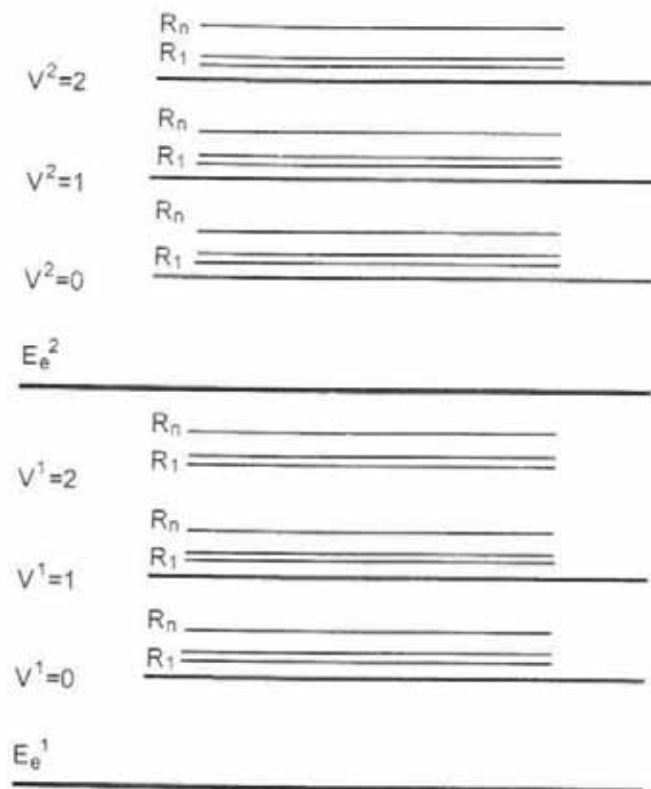


Рис. 2.12. Энергетические уровни молекулы.

E_e^1 и E_e^2 — электронные (связанные с конфигурацией гибридных орбиталей) уровни энергии, V^1 и V^2 — колебательные уровни-спутники соответствующих электронных энергетических уровней, R — вращательные (ротационные) энергетические уровни. Для адекватного масштаба расстояние между электронными уровнями следует увеличить в 3–4 раза.

ротковолнового ультрафиолетового излучения (УФС), тогда как образующие двойные и тройные связи π -электроны легко возбуждаются квантами средневолнового ультрафиолетового излучения (УФВ и УФА) и даже видимым диапазоном излучения. Именно благодаря сопряженным двойным связям в молекулах меланина и каротина эти вещества воспринимаются нами как окрашенные, а не бесцветные. Сопряженные двойные связи являются необходимым условием миграции энергии по биомакромолекулам. Разность значений энергии между полосой основного и наименьшего возбужденного состояний для σ - и π -электронов молекул с сопряженными двойными связями показана на рис. 2.14.

Энергия колебательных уровней соответствует средневолновому инфракрасному излучению, а вращательных уров-

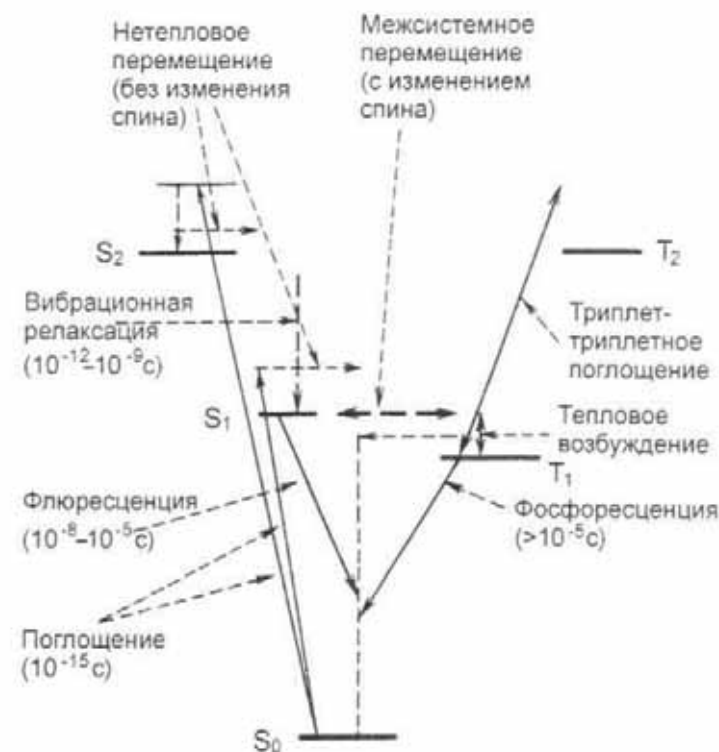


Рис. 2.13. Диаграмма основного и возбужденных энергетических уровней органических молекул.

ней — дальней инфракрасной (ИК)-области спектра и микроволновому радиоизлучению.

Различная глубина проникновения излучений от ламп — соллюкс и Минина — обусловлена именно особенностью молекулярных спектров поглощения. «Синяя лампа», или лампа Минина, — один из простых, доступных и вместе с тем популярных и эффективных аппаратов фототерапии. Колба лампы Минина изготовлена из кобальтового стекла, непрозрачного для инфракрасных («тепловых») лучей и большей части видимого излучения, кроме синей и фиолетовой области спектра. Кобальтовое стекло синее от того, что красное, желтое и зеленое излучения оно поглощает, а синее пропускает. Такая конструкция приводит к тому, что непосредственным источником ИК-лучей от синей лампы является не раскаленная вольфрамовая нить, а нагретая от нее стеклянная колба. Нить накаливания, нагретая до 1500–2000 °С, имеет максимальную плотность энергетической светимости в области ближнего инфракрасного излучения с длиной волны 1,5–2 мкм. Колба, нагретая от нити всего до 150–200 °С, основную долю

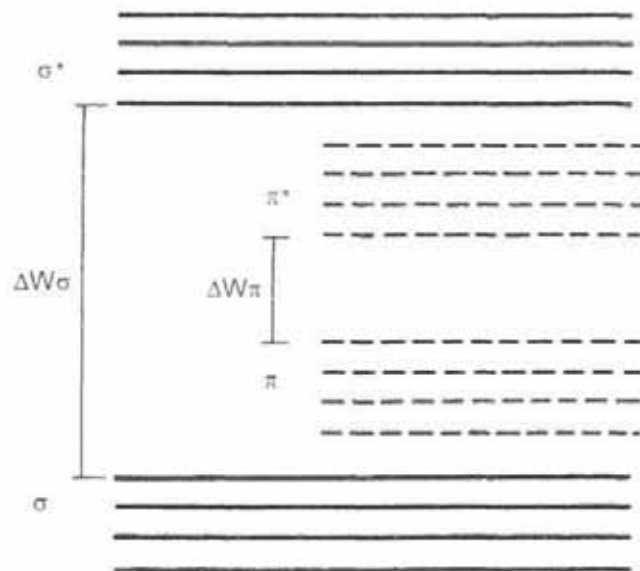


Рис. 2.14. Разность энергии между зонами основного состояния σ - и π -электронов и возбужденного состояния σ^* - и π^* -электронов: ΔW_σ и ΔW_π [Самойлов В.О., 2004].

энергии излучает в инфракрасном диапазоне с длиной волны 5–8 мкм. Более «холодное» излучение от колбы «синей лампы» имеет длину волны 6–7 мкм и обладает в несколько раз меньшей проникающей способностью в биологические ткани по сравнению с излучением 1,5–2 мкм и, поглощаясь в поверхностных слоях, эффективнее нагревает их, не проникая глубже в ткани. Существенное снижение проникающей способности длинноволнового ИК-излучения объясняется тем, что такое излучение поглощается колебательными энергетическими переходами молекул воды.

Кванты ближнего ИК-излучения от лампы-соллюкс с прозрачным стеклянным баллоном глубоко проникают в ткани вследствие того, что для возбуждения электронных уровней они несут мало энергии, но вместе с тем существенно больше, чем требуется для возбуждения колебательных переходов. Если квант имеет энергию, равную или близкую к разности энергетических состояний молекулы (атома), он с высокой вероятностью поглощается. Если же энергия фотона существенно не совпадает с энергией разности состояний молекулы (электронных, колебательных, вращательных), то вероятность поглощения мала и фотон взаимодействует с молекулой-мишенью по механизму упругого соударения, т.е. рассеивается. Ближний ИК-диапазон прозрачен для биологических тканей, потому что его кванты уже практически не возбуждают элект-

ронных переходов, но все же еще имеют слишком высокую энергию для эффективного возбуждения колебательных степеней свободы молекул. Вследствие указанных причин инфракрасное излучение с длиной волны 800–1500 нм соответствует «окну прозрачности» для биологических тканей, а ИК-излучение с длиной волны 6000–7000 нм уже эффективно поглощается молекулами воды за счет возбуждения колебательных энергетических уровней.

ТЕСТЫ

- Тепловое излучение материальных тел происходит за счет:
 - Переходов между энергетическими уровнями атомов и молекул, входящих в состав данного тела.
 - Внутренней энергии данного тела.
 - Свободной энергии данного тела.
- Абсолютно черное тело — это такое материальное тело, которое:
 - Все падающее на него излучение поглощает и ничего не излучает.
 - Ничего не излучает в видимом диапазоне спектра, а излучает только в инфракрасном диапазоне электромагнитных волн.
 - Ничего не отражает во всем диапазоне электромагнитных излучений.
- Закон Кирхгофа для теплового излучения состоит в том, что:
 - Отношение спектральной плотности энергетической светимости тела к его монохроматическому коэффициенту поглощения при данной температуре и для конкретной длины волны одинаково для всех тел.
 - Отношение спектральной плотности энергетической светимости тела к его монохроматическому коэффициенту поглощения прямо пропорционально четвертой степени абсолютной температуры тела.
 - Отношение спектральной плотности энергетической светимости тела к его абсолютной температуре есть константа.
- С ростом абсолютной температуры абсолютно черного тела:
 - Энергетическая светимость тела увеличивается пропорционально абсолютной температуре, а длина волны для максимума спектральной плотности энергетической светимости тела уменьшается обратно пропорционально четвертой степени абсолютной температуры.

- Б. Энергетическая светимость тела увеличивается пропорционально четвертой степени абсолютной температуры, а длина волны для максимума спектральной плотности энергетической светимости тела уменьшается обратно пропорционально температуре.
- В. Энергетическая светимость тела увеличивается пропорционально четвертой степени абсолютной температуры, а максимальная длина волны теплового спектра уменьшается обратно пропорционально абсолютной температуре.
5. *Принципиальные* отличия теплового излучения тел от излучения отдельных атомов и молекул заключаются в следующем:
- А. Тепловое излучение нагретых тел возможно только в инфракрасном диапазоне, а атомы и молекулы могут излучать кванты (фотоны) видимого диапазона и в «холодном» космическом пространстве.
- Б. Атомы и молекулы излучают отдельные кванты, а тепловое излучение имеет громадную (в квантовом масштабе) мощность вследствие излучения огромного количества квантов.
- В. Спектры излучения атомов и молекул линейчатые (полосатые), а спектр теплового излучения всегда сплошной.
6. Переходы между различными энергетическими состояниями атомов и молекул возможны:
- А. Всегда, если они сопровождаются излучением (поглощением) кванта с энергией, равной разности значений соответствующих энергетических уровней атомов и молекул.
- Б. Всегда, если они сопровождаются излучением (поглощением) кванта с энергией, равной разности значений соответствующих энергетических уровней атомов и молекул, но разрешены при этом строгими правилами отбора.
- В. Всегда, если они разрешены в соответствии со строгими правилами отбора, а излучения и поглощения фотонов может и не быть — в веществе возможны *безизлучательные* переходы.
7. Принципиальные различия между атомными и молекулярными спектрами состоят в том, что:
- А. Энергетические уровни атомов обусловлены только состоянием электронов на различных орбиталях, а энергетические уровни молекул дополнительно обусловлены колебаниями ядер атомов и вращением молекул как

- целого либо вращением отдельных групп вокруг ковалентных σ -связей.
- Б. Энергетические уровни атомов обусловлены *только* положением электрона на орбитали с определенным главным квантовым числом « n », а энергетические уровни молекул зависят от переходов электронов между молекулярными орбиталями с различным типом гибридизации.
- В. Молекулярные спектры представляют собой линейную суперпозицию атомарных спектров атомов, входящих в состав данной молекулы.
8. Длительное существование биологических молекул в возбужденных состояниях главным образом возможно вследствие:
- А. Сложного строения молекулярных орбиталей и вследствие этого длительного процесса релаксации возбужденного состояния до основного.
- Б. Наличия у молекул триплетных возбужденных состояний и запрета перехода в основное состояние вследствие нестрогих правил отбора.
- В. Длительной миграции энергии возбужденной молекулы по ее сопряженным двойным связям.
9. Наибольшая прозрачность биологических тканей для ближнего инфракрасного излучения обусловлена тем, что:
- А. Наилучшие условия для миграции энергии возбужденных состояний по биологическим макромолекулам приходятся на ближний ИК-диапазон.
- Б. При взаимодействии ближнего ИК-излучения с валентными электронами любых углеродсодержащих веществ имеет место низкая вероятность поглощения квантов ближнего ИК-излучения $—C—C—$ связями.
- В. В спектре поглощения молекул воды на ближний ИК-диапазон приходится «окно прозрачности».
10. Основное различие лечебного действия лампы-соллюкс и лампы Минина обусловлено:
- А. Существенно различной мощностью ламп.
- Б. Различием длины волны, на которую приходится максимум спектральной плотности энергетической светимости каждой лампы.
- В. Наличием в спектре излучения лампы Минина компонента видимого света сине-фиолетового цвета.

Ответы: 1 - Б; 2 - В; 3 - А; 4 - Б; 5 - В; 6 - В; 7 - А; 8 - Б; 9 - В; 10 - Б.

2.4. Транспорт веществ через биологические мембраны

Жизнедеятельность организма характеризуется непрерывным обменом энергией, информацией и веществом между клетками и окружающим миром. Кардинальным условием обмена веществ является их транспорт. В процессе эволюции в организме сформировались различные виды транспорта веществ — от простой диффузии до активного транспорта (рис. 2.15). Они различаются между собой по величине свободной энергии, обеспечивающей перемещение различных веществ: диффузия протекает с выделением энергии, а активный транспорт — с ее затратами. При различных заболеваниях человека существуют универсальные механизмы патологии клеточных мембран и виды нарушений транспорта веществ через них.

	Пассивный транспорт				Активный транспорт	
	Диффузия		Котранспорт		Транспортная АТФаза	
	Пора	Канал	Симпорт	Антипорт		
Электро-нейтральный			$\text{Na}^+\text{K}^+-2\text{Cl}^-$	$\text{Cl}^--\text{HCO}_3^-$ Cl^--Cl^- Na^+-H^+ K^+-H^+		$\text{Ca}^{++}-\text{Mg}^{++}$
$K_1Z_1=K_2Z_2$			K^+-Cl^- Na^+-Cl^-			
Электро-генный				$3\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$ $\text{H}^+-\text{Ca}^{++}$	$\text{H}^+-\text{Ca}^{++}$	$3\text{Na}^+-2\text{K}^+$
$K_1Z_1=K_2Z_2$	$\text{Na}^+\text{K}^+\text{Cl}^-$	$\text{Na}^+\text{K}^+\text{Cl}^-$				

Рис. 2.15. Различные виды транспорта веществ через биологические мембраны.

2.4.1. Простая диффузия

Диффузия — один из наиболее распространенных для биологии физических процессов, имеющий кардинальное значение для обеспечения жизнедеятельности. Дыхание и питание клетки, поступление в нее Сахаров, жирных кислот, аминокислот, кислорода и выделение мочевины, молочной кислоты, углекислого газа и других субстратов и продуктов метаболизма протекают по механизму простой диффузии. Диффузия — универсальный процесс, который происходит при неравновесном распределении вещества в пространстве и ненулевой абсолютной температуре. Она также является простейшим процессом, благодаря которому осуществляется перенос энергии (массоперенос).

Интуитивно понятно, что если существует разность концентрации какого-либо вещества в двух областях пространства вне действия сторонних термодинамических сил, то благодаря тепловому движению молекул его концентрация рано или поздно выравнивается. Равномерное распределение концентрации отвечает максимуму энтропии, поэтому диффузия является самопроизвольным процессом. И хотя законы термодинамики предсказывают неизбежность диффузии, однако не позволяют оценить ее *кинетику*, т.е. скорость этого процесса.

Рассмотрим диффузию на молекулярном уровне. Пусть вдоль оси X изменяется концентрация некоторого вещества. В точке X_0 проведем плоскость, перпендикулярную оси X , а также проведем параллельные плоскости слева и справа от точки X_0 и отстоящие от нее на расстоянии свободного пробега молекулы (рис. 2.16).

Плотность потока частиц (число частиц, проходящих в единицу времени через единицу площади) такова:

$$J = dN/dt \cdot 1/s = (C \cdot S \cdot V \cdot dt) / (dt \cdot S) = c \cdot v,$$

слева направо (в положительном направлении) через плоскость X_1 она будет равна:

$$JX_1 = 1/6 \cdot c(X_1) \cdot v,$$

где $c(X_1)$ — число частиц в единице объема в координате X_1 , V — средняя квадратическая скорость движения частиц, $1/6$ — коэффициент, определяемый вероятностью положительного движения

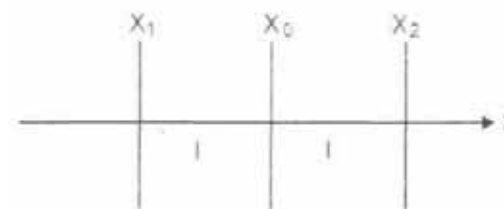


Рис. 2.16. Диффузия через слой X_1-X_2 , равный двум свободным пробегам молекулы l .

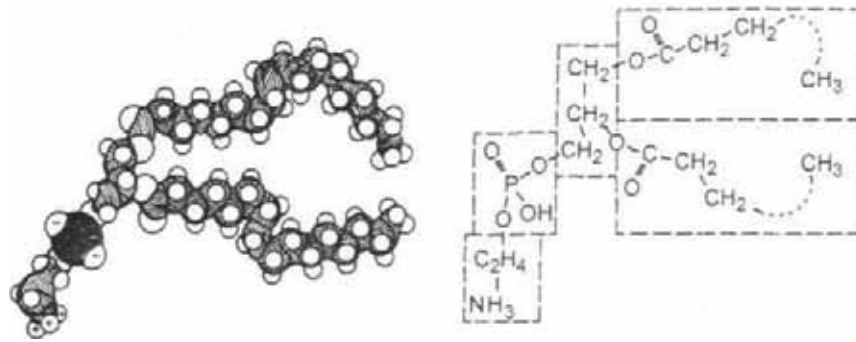


Рис. 2.17. Модель и формула простого фосфолипида [Haggis A., 1965].

(1/2) вдоль одной из трех равновероятных координат (1/3). Итого: $1/6 = 1/2 \cdot 1/3$. Плотность потока через плоскость X_2 справа налево будет $JX_2 = -1/6 \cdot c(X_2) \cdot v$. Суммарный поток через плоскость X_0 будет $JX_0 + JX_2 = 1/6 \cdot v \cdot [c(X_1) - c(X_2)]$. Из рис. 2.16 следует, что $X_1 = X_0 - l$, а $X_2 = X_0 + l$. Вспомним физический смысл дифференциала — приращения функции — как произведения производной на приращение аргумента. Тогда суммарный поток запишется как $J(\text{общ}) = - (1/6) \cdot v \cdot [c(x+l) - c(x-l)] = - (1/6) \cdot V \cdot (dc/dx) \cdot 2l$, или, в итоге:

$$J(\text{общ}) = - (1/3) \cdot v \cdot l \cdot (dc/dx), \text{ при } x = x_0. \quad [2.30]$$

Следовательно, плотность потока частиц пропорциональна величине dc/dx — *градиенту концентрации*.

Уравнение диффузии [2.30] — уравнение Фика — имеет следующий преобразованный вид:

$$J = -D(dc/dx),$$

где $D = (1/3) \cdot v \cdot l$ — коэффициент диффузии, V — средняя квадратичная скорость, l — длина свободного пробега молекулы.

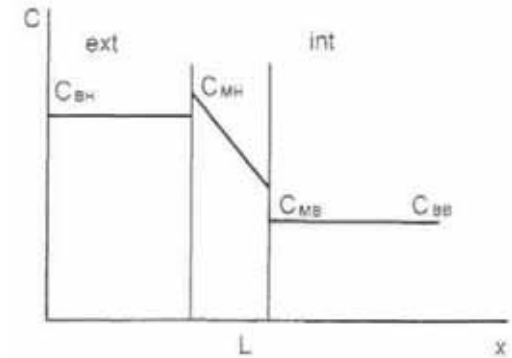
Уравнение Фика отражает процессы в однородной среде. • При диффузии через послойные преграды, например биологические мембраны, основу которых составляет двойной слой фосфолипидов (рис. 2.17), уравнение [2.30] усложняется.

Рассмотрим диффузию вещества через биологическую мембрану, с обеих сторон которой находится водный раствор диффундирующего вещества. Вследствие неодинаковой растворимости вещества в *воде* и *фосфолипидном бислое*, на границе мембраны будет наблюдаться скачок концентрации (рис. 2.18).

Так как сродство диффундирующего вещества к воде одинаково для наружного и внутреннего водных растворов, а к фосфолипидам одинаково на обеих сторонах мембраны, то соблюдается пропорция:

Рис. 2.18. Распределение концентрации диффундирующего через мембрану гидрофобного вещества.

C_{BH} — концентрация снаружи в водной среде. C_{MH} — C_{MB} — разность концентраций вещества в мембране у наружной и внутренней поверхности соответственно. C_{BB} — концентрация с внутренней стороны мембраны в водной среде.



$$\frac{C_{MH}}{C_{BH}} = \frac{C_{MB}}{C_{BB}} = K, \quad [2.31]$$

где K — коэффициент распределения.

С определенной степенью правдоподобия можно допустить, что концентрация вещества в мембране убывает линейно, поэтому градиент концентрации dc/dx возможно заменить разностью концентраций на концах мембраны, отнесенной к ее толщине.

Тогда уравнение диффузии [2.30] можно представить в следующем виде:

$$J = -D(C_{MH} - C_{MB})/l.$$

Поскольку измерять концентрации гораздо проще в растворах, а не в самой мембране, то последнее уравнение удобно представить следующим образом:

$$J = -D \cdot K/l(C_{BH} - C_{BB}). \quad [2.32]$$

Величина $D \cdot K/l$ называется *проницаемостью* мембраны. Значение коэффициента распределения оказывает существенное влияние на проницаемость биологических мембран при различной температуре.

В однородной среде плотность потока диффундирующего вещества зависит от температуры незначительно (все-го в степени 3/2), так как средняя квадратическая скорость $v = \sqrt{3kT/m}$, входящая в коэффициент диффузии $D = (1/3) \cdot v \cdot l$, зависит от абсолютной температуры в степени 1/2, а длина свободного пробега прямо пропорциональна температуре. Однако вследствие различного сродства диффундирующего вещества к водному и липидному растворителям значение величины коэффициента распределения мембраны (K) подчиняется распределению Больцмана:

$$K = \exp(\mu_l - \mu_v)/kT,$$

где $\mu_l - \mu_v$ — разность химических потенциалов растворимости диффундирующего вещества в воде и фосфолипидах.

Следовательно, локальное нагревание всего на единицы градусов при условии, что $(\mu_l - \mu_v) > kT$, способно изменить потоки диффузии через фосфолипидные мембраны до десятков процентов!

Именно объемный и локальный нагрев тканей посредством лечебных физических факторов, приводящий к активации ряда метаболических процессов, во многом обусловлен повышением интенсивности диффузионных потоков глюкозы, аминокислот, а также кислорода и углекислого газа. Так, например, при воздействии электрического поля УВЧ максимальное выделение тепла происходит в фосфолипидной фракции, а не в водной. Следовательно, при суммарном нагреве тканей на 1 °С локальный нагрев мембран может быть существенно выше, так как это повышает скорость диффузии на 5—7 %. Кроме транспортной, мембраны выполняют и другие функции. Локализованные в них ферменты при действии электрического поля УВЧ также неспецифично повышают активность на десятки процентов. Возможно, тепловое воздействие высокочастотных электрических полей способно активировать не только диффузию, но и ферментативные реакции, протекающие в клетках организма.

2.4.2. Перенос свободной энергии при осмосе. Уравнение Теорелля

Диффузия является механизмом не только массопереноса, но и переноса свободной энергии через биологические мембраны. Для пояснения этого воспользуемся уравнением Вант-Гоффа для осмотического давления:

$$p = c \cdot R \cdot T,$$

где c — молярная концентрация, R — универсальная газовая постоянная, T — абсолютная температура.

Тогда элементарная работа сил осмотического давления будет равна:

$$A = NRT \ln(C_1/C_2). \quad [2.33]$$

Если уравнение [2.33] рассмотреть для 1 моля вещества, то при его переносе из области с концентрацией $c_1 (c_1 > c_2)$ в область с концентрацией c_2 высвобождается энергия (которую можно превратить в работу):

$$\Delta G = RT(\ln c_1 - \ln c_2).$$

Ее градиент на участке $x_1 - x_2$ имеет вид:

$$dG/dx = RT d(\ln c)/dx = RT(1/c)dc/dx. \quad [2.34]$$

Выражая градиент концентрации dc/dx из уравнения Фика, получаем:

$$J = -D \cdot dc/dx, \text{ откуда } -J/D = dc/dx.$$

Подставляя выраженный через поток градиент концентрации в [2.34], получим:

$$dG/dx = RT(1/c)(-J/D).$$

Из последнего уравнения выразим поток J :

$$J = -D/(RT) \cdot c \cdot (dG/dx). \quad [2.35]$$

Величина $D/(RT)$ называется *подвижностью* и обозначается буквой « u ». Следовательно, поток вещества прямо пропорционально зависит от градиента свободной энергии:

$$J = -uc(dG/dx).$$

С учетом того что свободная энергия одного моля называется *химическим потенциалом*, уравнение [2.35] принимает вид:

$$J = -uc(d\mu/dx).$$

При переносе заряженных частиц в электрическом поле химический потенциал заменяется *электрохимическим* и уравнение [2.35] приобретает вид:

$$J = -uc(d\mu^*/dx). \quad [2.36]$$

где μ^* — электрохимический потенциал.

В таком виде уравнение [2.36] было выведено в 1954 г. Т. Теореллем и носит его имя. Оно связывает поток переносимого с помощью диффузии вещества с градиентом свободной энергии.

2.4.3. Сопряженный транспорт. Уравнение Нернста—Планка

Электрохимический потенциал заряженного вещества на мембране при наличии на ней градиентов концентрации и потенциала, кроме концентрационного члена [2.36], дополняется электростатическим и принимает вид:

$$\mu^* = RT \ln c + zF(\phi_2 - \phi_1). \quad [2.37]$$

где z — валентность иона, F — число Фарадея (заряд одного моля электронов), $\phi_2 - \phi_1$ — разность потенциалов на мембране.

Продифференцировав уравнение [2.37] по координате, мы можем определить градиент свободной энергии:

$$d\mu^*/dx = RT(1/c)dc/dx + z^*F \cdot d\phi/dx. \quad [2.38]$$

Подставляя выражение [2.38] в уравнение Теорелля [2.36] с учетом $u = D/RT$, получим уравнение для потока вещества:

$$J = -D \cdot dc/dx - u \cdot c \cdot z \cdot F \cdot d\phi/dx.$$

Умножив и поделив последнее выражение на КГ, получим традиционный вид уравнения Нернста—Планка:

$$J = -u \cdot R \cdot T \cdot dc/dx - u \cdot c \cdot z \cdot F \cdot d\phi/dx. \quad [2.39]$$

Уравнение Нернста — Планка наглядно демонстрирует зависимость потока вещества от градиентов концентрации и потенциала электрического поля и допускает возможность движения ионов через мембрану *против одного из градиентов!* Например, при реполяризации нейронов и кардиомиоцитов ионы калия движутся против сил электростатического взаимодействия, так как в определенных условиях концентрационный градиент «сильнее». При деполяризации ионы натрия проходят в цитоплазму по суммарному градиенту концентрации и потенциала, при реполяризации калий выходит по градиенту концентрации, но против градиента потенциала.

2.4.4. Облегченная диффузия

Живая клетка нуждается в постоянном поступлении питательных веществ — простых Сахаров и аминокислот, которые являются гидрофильными и, следовательно, обладают плохой проницаемостью через фосфолипидные мембраны. Кроме того, концентрация этих веществ во внеклеточной жидкости составляет всего несколько миллимоль на 1 л, поэтому трансмембранный градиент питательных веществ невелик. Вследствие перечисленных причин поток Сахаров и аминокислот в клетку, происходящий по механизму простой диффузии, крайне невелик и совершенно недостаточен для поддержания должного уровня метаболизма клетки.

Сахара и аминокислоты поступают в клетку главным образом не вследствие простой диффузии, а по механизму *облегченной диффузии*. Суть механизма состоит в том, что вещество может соединяться с особой молекулой переносчиком, представляющим собой мембранный белок, подвижность которого в мембране значительно выше подвижности самого переносимого вещества. В большинстве случаев переносчик соединяется не только с транспортируемым веществом, но и с ионом натрия. В итоге комплекс «транспортируемое вещество — переносчик — натрий» не только обладает высокой подвижностью в мембране, но и подвергается действию большого трансмембранного натриевого градиента, обусловленного разностью внутри- и внеклеточной концентрации натрия величиной около 100 ммоль/л.

Таким образом, скорость трансмембранного потока вещества по механизму облегченной диффузии зависит не только от градиента концентрации глюкозы и аминокислот, но и от концентрации переносчика, констант взаимодействия переносимого вещества и переносчика. При избытке питательных веществ во внеклеточной жидкости, когда все переносчики заняты, скорость облегченной диффузии достигает насыщения и практически не зависит от дальнейшего увеличения градиента концентрации. Закономерности кинетики облегченной диффузии совпадают с кинетикой простейших ферментативных реакций, описываемых уравнением Михаэлиса—Ментен. Данное кинетическое уравнение для скорости облегченной диффузии в зависимости от концентрации диффундирующего вещества снаружи мембраны имеет вид:

$$I = I_{\max} \cdot C_e / (C_e + K_m).$$

где I — плотность потока диффундирующего вещества, I_{\max} — максимальная плотность потока вещества через мембрану, C_e — концентрация транспортируемого вещества снаружи мембраны, K_m — константа Михаэлиса, которая численно равна такой концентрации вещества снаружи мембраны, при которой плотность потока I достигает 50 % от максимальной плотности I_{\max} . Чем меньше значение константы Михаэлиса, тем выше сродство вещества к переносчику.

Рассмотрим кинетику переноса вещества, транспортируемого через плазматическую мембрану по механизму облегченной диффузии. Пусть C_e — концентрация вещества (например, глюкозы) во внеклеточной среде, C_i — концентрация того же вещества внутри клетки, $dC_e/dt = C_e$ — плотность потока вещества через наружную

поверхность мембраны, $dC_i/dt = C_i$ — плотность потока вещества через внутреннюю поверхность мембраны. Концентрацию свободных молекулярных переносчиков в мембране обозначим P , концентрацию переносчиков, связанных с транспортируемым субстратом, обозначим $ПСК$ — «переносчик — субстратный комплекс».

Соответственно P и $ПСК$ — производные по времени или скорости изменения концентраций указанных веществ. В состоянии динамического равновесия реакции синтеза и распада $ПСК$ можно представить в следующем виде:



Здесь k_1 , k_2 , k_3 — константы скоростей соответствующих прямых и обратных реакций. Обратной реакцией образования $ПСК$ на внутренней стороне мембраны с константой k_2 вследствие ее ничтожного вклада мы пренебрегаем: на внутренней стороне мембраны переносчик-субстратный комплекс распадается практически необратимо.

Система кинетических уравнений для концентраций субстрата внутри и снаружи клетки, а также для концентрации переносчик-субстратного комплекса внутри мембраны примет вид:

$$\begin{cases} \dot{C}_e = -k_1 \cdot C_e \cdot П + k_{-1} \cdot ПСК; \\ \dot{ПСК} = k_1 \cdot C_e \cdot П - k_{-1} \cdot ПСК - k_2 \cdot ПСК; \\ \dot{C}_i = k_2 \cdot ПСК = -\dot{C}_e. \end{cases} \quad [2.40]$$

При нахождении решения системы для концентрации ПСК воспользуемся очевидным условием: суммарная концентрация свободных переносчиков и переносчик-субстратных комплексов («занятых» переносчиков) есть величина постоянная, т.е. $П + ПСК = E$ (const). Из данного условия исключим переменную $П$: $П = E - ПСК$. В этом случае второе уравнение системы [2.40] примет вид:

$$\dot{ПСК} = k_1 \cdot C_e \cdot (E - ПСК) - k_{-1} \cdot ПСК - k_2 \cdot ПСК.$$

В стационарном состоянии скорость изменения концентрации переносчик-субстратного комплекса равна нулю: $\dot{ПСК} = 0$, следовательно, вместо решения дифференциального уравнения остается найти решение только алгебраического уравнения:

$$k_1 \cdot C_e \cdot E - k_1 \cdot C_e \cdot ПСК - k_{-1} \cdot ПСК - k_2 \cdot ПСК = 0.$$

После переноса в правую часть всех членов с отрицательным знаком и вынесением за скобки общего множителя получим:

$$k_1 \cdot C_e \cdot E = ПСК (k_1 \cdot C_e + k_{-1} + k_2).$$

Следовательно, в стационарном состоянии концентрация переносчик-субстратного комплекса будет:

$$ПСК = \frac{k_1 \cdot C_e \cdot E}{k_1 \cdot C_e + k_{-1} + k_2},$$

после вынесения за скобки в знаменателе k_1 получим:

$$ПСК = \frac{k_1 \cdot C_e \cdot E}{k_1 \cdot C_e + k_{-1} + k_2} = \frac{k_1 \cdot C_e \cdot E}{k_1 \cdot (C_e + (k_{-1} + k_2)/k_1)}. \quad [2.41]$$

Плотность потока вещества внутрь клетки, согласно третьему уравнению системы, представлена выражением: $\dot{C}_i = k_2 \cdot ПСК$. Для стационарного состояния, подставив значение для ПСК из [2.41], окончательно получим:

$$\dot{C}_i = \frac{k_2 \cdot E \cdot C_e}{C_e + (k_{-1} + k_2)/k_1}.$$

Поскольку значение « E » — это суммарная концентрация занятых и свободных переносчиков, то по смыслу третьего уравнения системы [2.40] выражение $k_2 E$ — это максимально возможная плотность потока переносимого через мембрану вещества. Если

комбинацию констант в знаменателе $[(k_{-1} + k_2)/k_1]$ переобозначим как K_m , последнее уравнение можно записать в виде:

$$[12.42] \quad \dot{C}_i = \frac{\dot{C}_{i \max} \cdot C_e}{C_e + K_m}.$$

Выражение [2.42] — уравнение Михаэлиса—Ментен — основное кинетическое уравнение облегченной диффузии, где \dot{C}_i — плотность потока вещества, переносимого через мембрану по механизму облегченной диффузии, $\dot{C}_{i \max}$ — максимальное значение плотности потока вещества, когда заняты все переносчики, K_m — константа Михаэлиса, зависящая от сродства вещества к переносчику. Для облегченной диффузии при увеличении градиента концентрации характерен эффект насыщения, в то время как для простой диффузии характерно только линейное возрастание плотности потока. При малых концентрациях вещества, когда большинство молекулярных переносчиков вакантны, кинетика облегченной диффузии мало отличается от прямой пропорциональности величины плотности потока значению наружной концентрации переносимого вещества.

Напомним, что кинетика облегченной диффузии точно соответствует кинетике ферментативных реакций первого порядка, где значение \dot{C}_i соответствует скорости реакции, $\dot{C}_{i \max}$ — максимальная скорость реакции, C_e — концентрация субстрата, значению ПСК соответствует концентрация ферментсубстратного комплекса, а K_m — также константа Михаэлиса, зависящая от сродства субстрата к ферменту.

2.4.5. Активный транспорт

Мы рассмотрели механизмы трансмембранного транспорта веществ в тех условиях, когда электрохимические и концентрационные градиенты уже существуют изначально: питательные вещества и кислород поступают в клетку из области с большими концентрациями (снаружи) в область с меньшими (внутри). Выделение низкомолекулярных продуктов метаболизма происходит аналогично: из областей высокой концентрации внутри клетки наружу, однако распределение далеко не всех веществ внутри и снаружи клетки обусловлено только диффузией. Разность концентрации ряда ионов — Ca^{2+} , K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , H^+ — снаружи и внутри клетки составляет от десятков до сотен тысяч раз, причем перепады концентрации поддерживаются по обе стороны мембраны с ненулевой проницаемостью. Такие перепады концентрации создаются благодаря ионным насосам — специализированным молекулярным комплексам, работающим с затратой свободной энергии.

Ионные насосы формируют первичные градиенты для многих ионов: только для калия, натрия, кальция и водорода. Неравновесное распределение снаружи и внутри клетки мно-

гих десятков и сотен других веществ вторично и достигается, в частности, через *сопряжение с транспортом ионов натрия, кальция и водорода*. Формирование градиентов ионов магния, бикарбоната, фосфатов, моносахаров, жирных кислот и аминокислот происходит опосредованно, через «разрядку» градиента, например натрия, первично созданного ионной помпой — Na-K-АТФазой.

Системы активного транспорта ионов являются первичными структурами для формирования постоянства внутриклеточной среды при широкой разнообразности химического состава внеклеточного пространства. Но за постоянство состава цитоплазмы необходимо «платить» расходом свободной энергии, и прежде всего гидролизом фосфатных связей макроэргов.

Рассмотрим работу основного молекулярного аппарата по формированию трансмембранных градиентов — Na-K-АТФазу. Этот фермент впервые был выделен Д. Скоу в 1957 г., а в конце 70-х годов К. Свиандер установила, что в мозге и почках присутствуют различные изоформы этого фермента. Na-K-АТФаза представляет собой белковую молекулу, состоящую из α - и β -субъединиц. Большая по массе α -субъединица (молекулярная масса более 1000 кД) пронизывает плазматическую мембрану 10 раз, β -субъединица (массой около 300 кД) локализована в толще мембраны и не играет каталитической и транспортной функции, а только стабилизирует α -субъединицу. В мембране молекула одновременно выполняет функции переносчика и фермента, активные центры связывания ионов у которого, локализованные в α -субъединице, могут быть при различных конформациях как с внутренней, так и с наружной стороны мембраны. Сегодня выделено четыре изоформы α -субъединицы и 3 изоформы β -субъединицы, различающиеся по молекулярной массе и чувствительности к блокатору (оубаину). Изоформы ферментов по-разному представлены в тканях.

Функционирование фермента происходит в несколько этапов, показанных на рис. 2.19.

1. $E + \text{АТФ} \rightarrow E^* \text{АТФ}$ — образование комплекса фермента АТФазы (E) с молекулой АТФ на внутренней стороне мембраны. E^* — активная форма фермента.

2. $E^* \text{АТФ} + 3\text{Na} \rightarrow [E^* \text{АТФ}] \text{Na}_3$ — связывание комплексом трех ионов натрия на внутренней стороне мембраны.

3. $[E^* \text{АТФ}] \text{Na}_3 \rightarrow [E^1 - \text{P}]^* \text{Na}_3 + \text{АДФ}$ — фосфорилирование фермента.

4. $[E^1 - \text{P}]^* \text{Na}_3 \rightarrow [E^2 - \text{P}]^* \text{Na}_3$ — переворот фермента внутри мембраны с обращением центров связывания ионов к внешней стороне мембраны. Фосфорилирование (перенос свободной энергии) вызывает изменения параметров молекулы — ее конформацию и перепоорот.

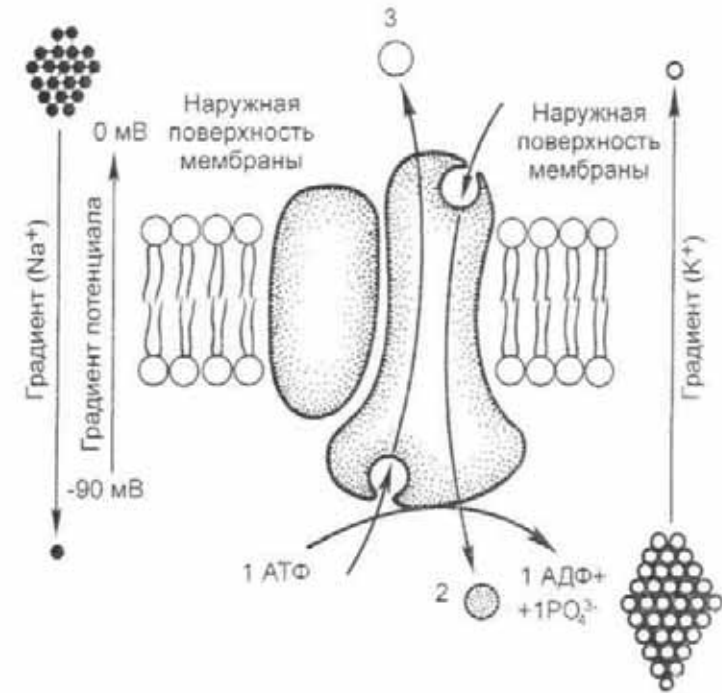


Рис. 2.19. Участие АТФазы в работе Na-K-насоса.

5. $[E^2 - \text{P}]^* \text{Na}_3 + 2\text{K} \rightarrow [E^2 - \text{P}]^* \text{K}_2 + 3\text{Na}$ — реакция ионного обмена трех ионов натрия, высвобождающихся во внеклеточную среду, на два иона калия, связывающихся с АТФазой из внеклеточного пространства.

6. $[E^2 - \text{P}]^* \text{K}_2 \rightarrow [E^1 - \text{P}]^* \text{K}_2$ — обратный переворот ферментного комплекса и перенос калия внутрь клетки.

7. $[E^1 - \text{P}]^* \text{K}_2 \rightarrow E + \text{P} + 2\text{K}$ — возвращение фермента в исходное состояние с освобождением калия во внутриклеточное пространство и освобождением ортофосфорной кислоты.

При ориентации центров связывания внутрь клетки они обладают высоким сродством к натрию, а при ориентации наружу — к калию.

Na-K-насос является электрогенной помпой, так как удаление трех ионов натрия выносит из клетки три элементарных положительных заряда, а вход двух ионов калия закачивает в клетку только два элементарных заряда. Один цикл работы помпы эквивалентен переносу в клетку одного отрицательного элементарного заряда. Работа ионных насосов может осуществляться с очень высокой скоростью, количество оборотов молекулярной помпы может достигать нескольких десятков тысяч в секунду.

Созданный Na—K-АТФазой градиент ионов натрия и калия используется для сопряженного транспорта сахаров, аминокислот и ряда других низкомолекулярных соединений. К примеру, в клетки тканей с высокой метаболической активностью глюкоза поступает, как правило, вместе с ионами натрия. Переносчик молекул глюкозы «работает» сопряженно с входящим в клетку по электрохимическому градиенту током ионов натрия.

Различают быструю и медленную регуляцию активности Na—K-насоса. Быстрая регуляция затрагивает активность собственно фермента-переносчика, а медленная реализуется путем изменения количества молекулярных насосов, т.е. опосредуется через активацию генома и синтез белка. Наибольшее значение из изученных факторов влияния на активность работы Na—K-АТФазы имеют следующие химические и физические факторы:

Факторы регуляции Na—K-АТФазы

Быстрая регуляция		Медленная регуляция
Инсулин	Тиреоидные	гормоны
IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста 1)	Физические тренировки	
Электрическая стимуляция импульсным током	Гипокситерапия	

Примечательно, что самый мощный из инструментов активации важнейшего фермента, обеспечивающего электролитный баланс человеческого организма, находится среди *физических факторов*. Электрическая стимуляция возбудимой ткани изменяет трансмембранные ионные токи и по механизму отрицательной обратной связи запускает механизмы восстановления исходных электрохимических градиентов Na^+ и K^+ . Восстановление ионных градиентов обеспечивается активностью Na—K-АТФазы, удаляющей ионы натрия из клетки и закачивающей в нее ионы калия.

Важное отличие активации ионных насосов физическими факторами (электростимуляция) по отношению к химическим — возможность кратковременного (в течение нескольких минут) воздействия при отсутствии структурного «следа» в виде запуска каскада метаболических реакций. Структурный «след», не всегда желательный при избыточной активности анаболических процессов, обязательно будет присутствовать при химической активации ионных помп, вызванной, например, повышением концентрации в крови инсулина или IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста — grows factor-1).

Вторая важная особенность электростимуляции — возможность локального воздействия. Наряду с импульсным током в какой-то степени активность ионных насосов можно локально изменить и постоянным током, посредством изменения равновесных концентраций ионов калия вне клетки. Подробные механизмы физиологического действия постоянного тока будут рассмотрены далее.

Отметим, что *ингибирование* Na-K-АТФазы давно и успешно применяется в фармакотерапии при использовании сердечных гликозидов, тогда как возможности ее активации лечебными физическими факторами изучены недостаточно и далеко не исчерпаны. Положительный клинический эффект от ингибирования Na—K-АТФазы сердечными гликозидами состоит не в непосредственном снижении трансмембранных электрохимических градиентов (это неизбежные издержки), а во вторичном ингибировании Na—Ca^{2+} -антипортов и, следовательно, повышении концентрации ионизированного внутриклеточного кальция.

ТЕСТЫ

- Плотность потока вещества при простой диффузии прямо пропорциональна:
 - Концентрации вещества в данной точке.
 - Градиенту концентрации вещества в данной точке.
 - Натуральному логарифму концентрации вещества в данной точке.
- Плотность потока диффузии гидрофильных веществ через фосфолипидные мембраны имеет зависимость от температуры следующим образом:
 - Прямо пропорциональна абсолютной температуре.
 - Пропорциональна абсолютной температуре в степени 1/2.
 - При повышении температуры в арифметической прогрессии плотность трансмембранного потока вещества увеличивается в геометрической прогрессии.
- Проницаемость мембраны есть величина, равная:
 - Коэффициенту диффузии, деленному на универсальную газовую постоянную и абсолютную температуру.
 - Коэффициенту диффузии, умноженному на коэффициент распределения вещества между фосфолипидной и водной фазами и деленному на толщину мембраны.
 - Коэффициенту диффузии, умноженному на площадь мембраны и деленному на ее толщину.
- Уравнение Нернста—Планка описывает диффузию:
 - Заряженных частиц (ионов) в условиях ненулевого значения концентрационного градиента и градиента электрического потенциала.

- Б. Заряженных частиц (ионов) в условиях ненулевого значения концентрационного градиента и градиента температуры.
- В. Нейтральных частиц (молекул) в условиях ненулевого значения концентрационного градиента и градиента температуры.
5. Работа по переносу моля частиц против концентрационного градиента пропорциональна:
- А. Отношению концентраций вещества в двух точках, умноженному на расстояние между этими точками.
- Б. Разности концентраций, умноженной на расстояние между двумя точками в пространстве.
- В. Логарифму отношения концентраций вещества в двух точках пространства.
6. Для облегченной диффузии (ОД) *обязательно* характерны следующие свойства:
- А. Перенос вещества при ОД происходит по концентрационному градиенту и с затратой свободной энергии.
- Б. Перенос вещества происходит по *благоприятным* физико-химическим градиентам, и для плотности потока ОД характерен эффект насыщения при соблюдении условия избытка диффундирующего вещества снаружи.
- В. ОД *всегда* сопряжена с потоком ионов натрия в клетку и требует затрат свободной энергии.
7. Константа Михаэлиса в кинетическом уравнении ОД численно равна:
- А. Химическому потенциалу диффундирующего вещества.
- Б. Наружной концентрации диффундирующего вещества, при которой трансмембранный поток равен половине максимального.
- В. Наружной концентрации диффундирующего вещества, при которой трансмембранный поток в «е» раз меньше максимального.
8. Активный транспорт ионов *обязательно* происходит с соблюдением следующих условий:
- А. Против физико-химических градиентов и с затратами свободной энергии макроэргов.
- Б. Сопряженно транспорту глюкозы и с обменом ионов по обе стороны мембраны.
- В. Против градиента электрического потенциала и с выделением (синтезом) свободной энергии макроэргов.
9. В настоящее время известны следующие системы активного транспорта:
- А. Каждый ион имеет свой специфический переносчик.

- Б. Каждый переносчик специфичен определенной паре катион—анион.
- В. Существует натрий-калиевая, кальциевая (кальций-магниевая) и водородная ($H^+ - Cl^-$) помпа.

10. $Na-K-ATPаза$ в *наибольшей* степени активируется:

- А. Ионами натрия с наружной стороны мембраны.
- Б. Ионами калия с внутренней стороны мембраны.
- В. Ионами лития с внутренней стороны мембраны.
- Г. Ионами калия с наружной стороны мембраны.
- Д. Ионами натрия с внутренней стороны мембраны.

О т в е т ы: 1 - Б; 2 - В; 3 - Б; 4 - А; 5 - В; 6 - Б; 7 - Б; 8 - А; 9 - В; 10 - В.

2.5. Основы биоэлектrogenеза и распространения возбуждения

Несмотря на то что изучение механизмов продукции «живого электричества» было начато Л. Гальвани еще в конце XVIII в., современная мембранная теория биоэлектrogenеза сформировалась только в начале 60-х годов XX в. после блестящих работ А. Ходжкина и Э.Ф. Хаксли. Уравнение связи величины трансмембранного потенциала с концентрациями ионов по обе стороны мембраны и ее проницаемостью было теоретически получено Л. Гольдманом в 1948 г. и впоследствии многократно подтверждено экспериментально.

2.5.1. Электродиффузия ионов. Уравнение Гольдмана. Потенциал покоя

Для упрощения изложения материала введем понятие «безразмерный потенциал» $\psi = (zF/RT) \cdot \phi$, где Φ — обычный потенциал, измеряемый в вольтах (В), числитель zF измеряется в кулонах (Кл), знаменатель RT в джоулях (Дж). Действительно. Кл/Дж = В⁻¹. В итоге $[B]/[B]$ — безразмерная величина, применение которой удобно в любой системе единиц, позволяя делать формулы менее громоздкими. Тогда уравнение Нернста—Планка:

$$J = -uRTdc/dx - zFicd\phi/dx$$

с учетом выражения для подвижности ($u = D/RT$) примет вид:

$$J = -Ddc/dx - Dc(zF/RT)d\phi/dx.$$

Введя во второй член безразмерный потенциал, получим:

$$J = -Ddc/dx - Dcd\psi/dx. \quad [2.43]$$

Уравнение [2.43] имеет 2 независимые производные по координате переменных концентрации и потенциала. Допустим, что потенциал на мембране изменяется линейно, и тогда вместо производной $d\psi/dx$ правомерно ее замена выражением « ψ/l », где l — толщина мембраны, ψ — разность потенциалов на обеих сторонах мембраны. В итоге остаются две переменные « ψ » и « c » — расстояние и концентрация, которые могут быть разделены следующим образом:

$$J = -Ddc/dx - Dc\psi/l.$$

$$(J + Dc\psi/l)dx = -Ddc, \text{ или } dx = -Ddc/(J + Dc\psi/l), \\ \text{или } dx = -dc/(J/D + c\psi/l).$$

Теперь можно расставить пределы интегрирования:

$$-\int_0^l dx = \int_{C_{MH}}^{C_{MB}} dc/(J/D + c\psi/l),$$

где C_{MB} — концентрация вещества в мембране с внутренней стороны, C_{MH} — концентрация вещества в мембране с наружной стороны. После интегрирования получаем:

$$-l = (l/\psi) \cdot \ln(J/D + c\psi/l) \Big|_{C_{MH}}^{C_{MB}}$$

Подставим пределы интегрирования:

$$-\psi = \ln(J/D + C_{MB}\psi/l) - \ln(J/D + C_{MH}\psi/l).$$

Потенцируя уравнение, получим:

$$e^{-\psi} = (J/D + C_{MB}\psi/l)/(J/D + C_{MH}\psi/l).$$

Выразим из последнего уравнения поток:

$$J = \psi D/l \cdot [C_{MB} - C_{MH}e^{-\psi}]/[e^{-\psi} - 1].$$

Поскольку концентрации удобнее измерять в растворах, нежели в мембранах, заменим концентрации в мембранах на концентрации в растворах с помощью коэффициента распределения K [2.31]:

$$J = \psi \cdot (DK/l) \cdot [c_i - c_e e^{-\psi}]/[e^{-\psi} - 1],$$

где DK/l — проницаемость [2.32], обозначаемая P , c_i — внутренняя концентрация иона, c_e — наружная концентрация иона.

Таким образом, окончательное уравнение можно записать в виде:

$$J = \psi \cdot P \cdot [c_i - c_e e^{-\psi}]/[e^{-\psi} - 1]. \quad [2.44]$$

Решение дифференциального уравнения Нернста—Планка [2.43] при допущении линейной зависимости потенциала на мембране имеет вид:

$$J = \psi \cdot P \cdot [c_i - c_e e^{-\psi}]/[e^{-\psi} - 1]. \quad [2.44]$$

Уравнение [2.44] устанавливает связь между потоком иона через мембрану (J), разностью потенциалов ψ , разностью концентраций по обе стороны мембраны ($c_i - c_e$) и проница-

емостью иона через мембрану P и оно есть интегральная форма уравнения Нернста—Планка, описывающая электродиффузию ионов (заряженных частиц) через мембраны.

Для электродиффузии необходима разность концентраций иона по обе стороны мембраны. Если она создана, например, механизмами активного транспорта, то электродиффузия закономерно приведет к разности потенциалов на мембране. Так, в цитоплазме в десятки раз больше ионов K^+ , чем в межклеточной жидкости. Предположим, что клеточная мембрана непроницаема ни для каких ионов, кроме K^+ . Тогда, благодаря градиенту концентрации и ненулевой проницаемости, ионы K^+ начнут покидать клетку. Поскольку калий — положительно заряженный ион, то его выход из клетки будет приводить к снижению содержания в цитоплазме положительных зарядов и внутриклеточная среда будет заряжаться отрицательно. Возникший вследствие относительного избытка анионов отрицательный заряд цитоплазмы создаст электрический градиент на мембране, препятствующий выходу положительно заряженных ионов калия. Следовательно, утечка калия из цитоплазмы будет проходить не до выравнивания его концентрации по обе стороны мембраны, а до равновесия противоположно направленных «сил» электрического и концентрационного градиентов!

В нашей простейшей модели отсутствие потока ионов калия — стационарное состояние — будет сопровождаться трансмембранной разностью потенциалов. Такое толкование мембранного потенциала для нейронов и мышечных волокон в покое дат Ю. Бернштейн в 1902 г.

При всей наглядности такого толкования оно, к сожалению, слишком упрощенно по отношению к реальности. Учтем, что мембрана проницаема не только для калия, но и для других ионов, например ионов Na^+ . В стационарном состоянии суммарный поток ионов через мембрану равен нулю:

$$J_{Na} + J_K = 0, \text{ или } J_{Na} = -J_K. \quad [2.45]$$

В соответствии с данными уравнениями запишем электродиффузионные потоки [2.44] для ионов натрия и калия:

$$J_{Na} = \psi P_{Na} ([Na]_i - [Na]_e e^{-\psi})/[e^{-\psi} - 1], \\ J_K = \psi P_K ([K]_i - [K]_e e^{-\psi})/[e^{-\psi} - 1]. \quad [2.45a]$$

Подставим оба выражения для потоков в уравнение [2.45a] и после элементарных преобразований получим:

$$e^{-\psi} = \frac{P_K [K]_i + P_{Na} [Na]_i}{P_K [K]_e + P_{Na} [Na]_e},$$

после логарифмирования имеем:

$$\psi = \ln \frac{P_K[K]_e + P_{Na}[Na]_e}{P_K[K]_i + P_{Na}[Na]_i}$$

С учетом одновалентности ионов калия и натрия переходим от безразмерного потенциала $\psi = (zF/RT) \cdot \phi$ к обычному потенциалу:

$$\phi = (RT/F) \cdot \ln \frac{P_K[K]_e + P_{Na}[Na]_e}{P_K[K]_i + P_{Na}[Na]_i} \quad [2.46]$$

При выводе уравнения [2.46] мы учли только ненулевую проницаемость для двух ионов: K^+ и Na^+ . В реальной живой клетке необходимо еще учесть и поток ионов Cl^- . Тогда равенство [2.45] запишется следующим образом:

Знак «минус» для потока ионов хлора присутствует вследствие отрицательного заряда его иона. Проведя аналогичные преобразования для трех потоков, мы получим уравнение:

$$\phi = (RT/F) \cdot \ln \frac{P_K[K]_e + P_{Na}[Na]_e + P_{Cl}[Cl]_i}{P_K[K]_i + P_{Na}[Na]_i + P_{Cl}[Cl]_e} \quad [2.47]$$

Последнее уравнение называется уравнением Гольдмана—Ходжкина—Катца и было получено в 1948 г. Несмотря на определенную громоздкость его вывода, дедуктивное получение этого уравнения весьма поучительно. Во-первых, уравнение достаточно точно описывает все до сих пор известные измеренные случаи потенциалов на клеточной мембране при условии правильного экспериментального определения проницаемостей мембраны для ионов. Во-вторых, оно получено из общих законов термодинамики и кинетических уравнений переноса и является квинтэссенцией десятков и сотен экспериментальных исследований, выполненных с середины XIX до середины XX в. десятками ученых — от Г. Гельмгольца и Э. Дюбуа-Реймона до наших современников.

Например, экспериментально для гигантского аксона каракатицы были зафиксированы отношения проницаемостей $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 0,04 : 0,045$, а отношения концентраций внутри- и внеклеточного калия, натрия и хлора соответственно $[K^+]_i/[K^+]_e = 340/10$; $[Na^+]_i/[Na^+]_e = 49/460$ и $[Cl^-]_i/[Cl^-]_e = 115/590$. Подставляя эти эмпирические данные в уравнение [2.47], получим для трансмембранного потенциала (покоя) -60 мВ (реально измеренная разность потенциалов — 70 мВ). Уравнение Гольдмана практически всегда дает на 10 – 15 % заниженные значения трансмембранной разности потенциалов по сравнению с экспериментом из-за того, что мы не учли электрогенного Na - K активного транспорта. При пассивных ионных токах справедливо равенство [2.45].

Однако $Na^+—K^+$ -АТФаза откачивает из клетки 3 иона Na^+ в обмен на 2 входящих иона K^+ . Следовательно, для активного транспорта характерна стехиометрия потоков: $J_{Na} = \alpha J_K$, где коэффициент α равен K . В реальной клетке, в которой присутствуют как пассивные, так и активные потоки ионов натрия и калия, коэффициент α будет больше 1 и меньше $3/2$. Подставив «исправленные» выражения для потоков в уравнение [2.45] и проведя далее преобразования, аналогичные выводу уравнения Гольдмана, получим окончательно:

$$\phi = (RT/F) \cdot \ln \frac{\alpha P_K[K]_e + P_{Na}[Na]_e}{\alpha P_K[K]_i + P_{Na}[Na]_i} \quad [2.48]$$

Уравнение [2.48], полученное Томасом в 1972 г. и носящее его имя, учитывает вклад электрогенных ионных насосов и наиболее правильно отражает трансмембранную разность потенциалов клеток в покое. Его анализ приводит к заключению, что учет активного транспорта всегда увеличивает разность потенциалов в покое по сравнению со стационарным потенциалом Гольдмана. Ингибирование $K^+—Na^+$ -АТФазы приведет к снижению потенциала покоя, а активация, наоборот, к его повышению при стационарных концентрациях Na^+ и K^+ по обе стороны мембраны.

Интересны корреляции мембранных потенциалов с состоянием клеток различных органов и тканей (рис. 2.20). В клетках с высокой пролиферативной активностью (опухолевые или эмбриональные клетки) величина трансмембранного потенциала находится между -10 и -30 мВ. В высокоспециализированных возбудимых и непролиферирующих клетках, таких как нейроны, миоциты скелетных мышц и кардиомиоциты, напротив, границы мембранного потенциала находятся в пределах от -70 до -90 мВ. Мембранный потенциал достигает максимума абсолютного значения после того, как завершается процесс пролиферации клеток.

2.5.2. Реакции возбудимых мембран в постоянном электрическом поле

Трансмембранная разность потенциалов на плазмолемме любой живой клетки определяет ее чувствительность к электрическому полю. Нормальные значения биопотенциалов составляют несколько десятков милливольт, и, казалось бы, даже незначительные электрические поля должны существенно изменять условия жизнедеятельности клеток, однако в большинстве случаев этого не происходит. Действительно, силовые характеристики большинства внешних электрических полей — напряженность, или *градиент* электрического потенциала, — не так уж велики по сравнению с напряженностью

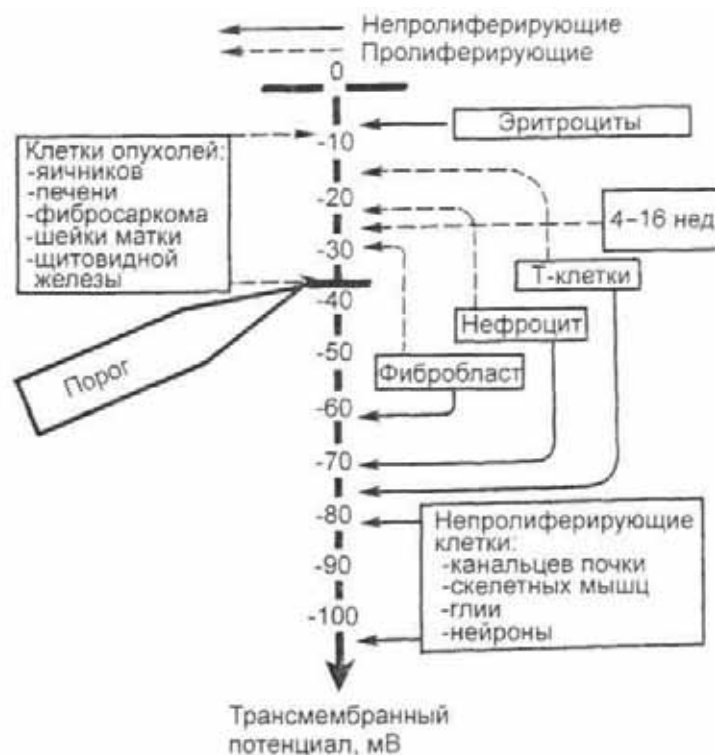


Рис. 2.20. Трансмембранные потенциалы различных клеток.

поля на биомембране. Так, при трансмембранном потенциале -70 мВ и толщине мембраны 6—10 нм напряженность собственного электрического поля мембраны составляет:

$$E = \frac{V}{L} = \frac{7 \cdot 10^{-2} \text{ В}}{10^{-8} \text{ м}} \approx 7 \cdot 10^6 \text{ В/м} \approx 10^7 \text{ В} \cdot \text{м}^{-1}.$$

Это очень большая величина, способная поразить воображение любого технического специалиста, не знакомого с биологией. В нормальных условиях в воздухе такой напряженности не получить — между электродами возникнет искровой разряд при значениях разности потенциалов в 2—3 раза меньших. Биологические мембраны нормально функционируют в живых клетках как раз в «предпробойном» режиме: увеличение разности потенциалов на 30—40 % выше физиологического уровня уже вызовет электрический пробой мембраны и гибель клетки.

В искусственных электрических полях, несмотря на значительные разности потенциалов в макромасштабе, напряженность поля в тысячи и более раз меньше внутренних мемб-

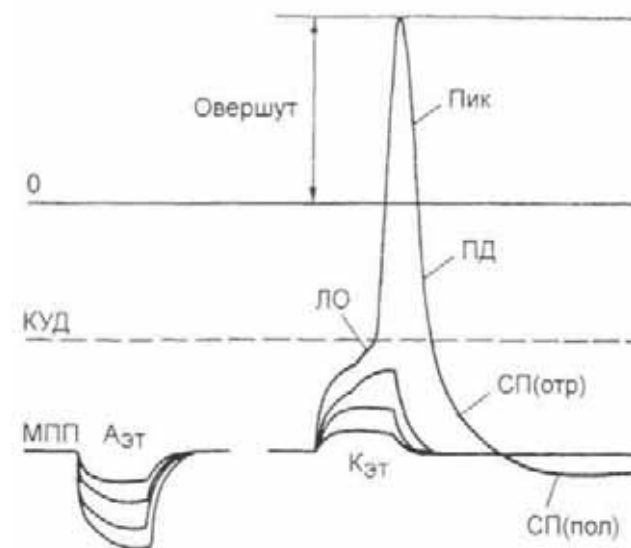


Рис. 2.21. Основные электрофизиологические феномены на возбудимой мембране.

А_{эт} — анелектротон; КУД — критический уровень деполяризации; К_{эт} — катэлектрон; ЛО — локальный (подпороговый активный) ответ; МПП — мембранный потенциал покоя; ПД — потенциал действия; СП — отрицательный и положительный следовые потенциалы.

ранных напряженностей. Таким образом, биологические мембраны являются надежными экранами внутриклеточной среды от постоянных и крайне низкочастотных внешних электрических полей.

Из многолетней клинической практики физиотерапии известно, что небольшие по силе (1—10 мА) постоянные токи оказывают существенное физиологическое действие на клеточные мембраны, особенно возбудимые. Возникающие при этом изменения возбудимости называют *электротоническими явлениями*. При пропускании постоянного тока под катодом возникает подпороговая деполяризация мембраны, а под анодом — ее гиперполяризация (рис. 2.21).

Механизм этих явлений заключается в искусственно измененных условиях электродиффузии ионов по отношению к интактным условиям при формировании стационарного потенциала. Отметим также ранее почти не упомянутую роль ионов Cl⁻ в формировании потенциала на мембране. Во внеклеточной среде ионов хлора больше, и его градиент вносит определенный вклад в формирование стационарного потенциала: чем градиент больше, тем потенциал мембраны более отрицательный. Вблизи анода происходит поляризация мембраны за счет локального увеличения концентрации основного

внеклеточного аниона — Cl^- — и снижения концентрации K^+ . Трансмембранные градиенты названных ионов, наоборот, возрастают. Вследствие локальных сдвигов концентраций непосредственно под анодом происходит гиперполяризация мембраны (анэлектротон, $\text{A}_{\text{ЭТ}}$). Под катодом, напротив, возрастает локальная концентрация K^+ и падает концентрация Cl^- . Градиенты этих ионов на мембране соответственно снижаются и в результате происходит частичная деполяризация мембраны (катэлектротон, $\text{K}_{\text{ЭТ}}$). В связи с этим сразу после включения тока под анодом возбудимость снижается, а под катодом — возрастает. Длительное воздействие постоянного тока приводит к инверсии возбудимости мембран под электродами за счет *инактивации потенциалзависимых натриевых каналов*, обеспечивающих потенциал действия.

2.5.3. Ионные каналы и потенциал действия

Существование электрических импульсов в нервных и мышечных волокнах было бы невозможно без быстрого изменения проницаемости мембраны, так как трансмембранная разность потенциалов всегда оставалась бы вблизи стационарного уровня, соответствующего высокой проницаемости для K^+ и низкой для Na^+ . Причина электрического импульса (потенциала действия) — быстрое и кратковременное возрастание проницаемости для Na^+ в 500 раз по отношению к исходному значению.

Рассмотрим количественные характеристики электрогенеза на примере мембраны гигантского аксона кальмара — одного из самых популярных объектов электрофизиологии. Итак, если в покое в мембране аксона $P_{\text{K}^+} : P_{\text{Na}^+} = 25$, то при деполяризации нейрона $P_{\text{Na}^+} : P_{\text{K}^+} = 100$, т.е. проницаемость для натрия в десятки раз превосходит проницаемость для калия! Подставим указанные соотношения проницаемостей для момента времени, соответствующего развитию электрического импульса, в уравнение Гольдмана [2.45] и получим для аксона кальмара: $[\text{Na}]_e = 460 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, $[\text{Na}]_i = 49 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, $P_{\text{K}} : P_{\text{Na}} \sim 1 : 30$; $[\text{K}]_e = 10 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, $[\text{K}]_i = 410 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, отсюда:

$$V_{\text{ПД}} = (RT/F) \cdot \ln \frac{P_{\text{K}}[\text{K}]_e + P_{\text{Na}}[\text{Na}]_e}{P_{\text{K}}[\text{K}]_i + P_{\text{Na}}[\text{Na}]_i} \quad [2.49]$$

$$= 0,026 \cdot \ln \frac{10 + 30 \cdot 460}{410 + 30 \cdot 49} = +52 \text{ мВ}.$$

Эта величина потенциала инверсии (овершута), сумма которого с потенциалом покоя составляет величину потенциала действия: $\text{ПД} = \text{ПП} + \text{ПИ}$. С учетом [2.48] и [2.49], а также

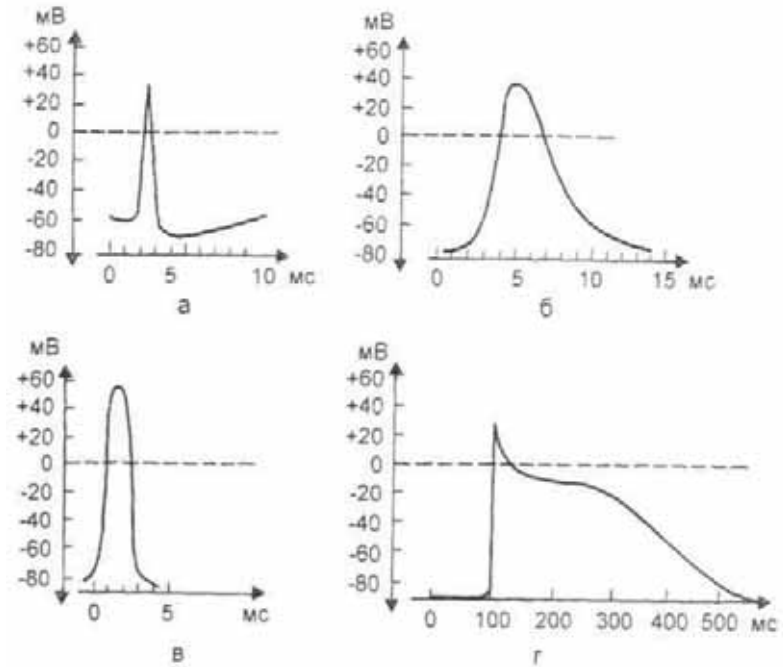


Рис. 2.22. Потенциалы действия на мембранах различных тканей, а — волокно гигантского аксона кальмара; б — мышечное волокно кролика; в — волокно органа электрического ската; г — волокно типичного кардиомиоцита кролика.

численных значений концентраций и проницаемостей получим: $\text{ПД} = |80 \text{ мВ}| + |52 \text{ мВ}| = |132 \text{ мВ}|$. В различных тканях* с разными соотношениями концентраций и проницаемостей катионов и анионов величина и форма ПД различны (рис. 2.22).

Важно отметить, что во время электрического импульса причиной инверсии потенциала на мембране является не изменение ионных градиентов на мембране, а изменение проницаемостей.

Оценим, насколько возрастет концентрация натрия в клетке диаметром 10 мкм при генерации одного потенциала действия. Пусть потенциал на мембране изменится от -70 до +30 мВ, т.е. на 100 мВ, или 0,1 В. Удельная емкость биологических мембран $1 \text{ мкФ}/\text{см}^2$, поэтому емкость мембраны клетки диаметром 10 мкм будет около 10^{-11} Ф . Заряд мембраны во время импульса изменится на $q = CU = 10^{-11} \text{ Ф} \cdot 0,1 \text{ В} = 10^{-12} \text{ Кл}$, что соответствует 10^{-17} моль ионов натрия. Объем клетки диаметром 10 мкм составляет 10^{-15} м^3 , а изменение концентрации ионов Na соответственно будет $10^{-17}/10^{-15} = 10 \text{ ммоль}/\text{м}^3$ или $10 \text{ мкмоль}/\text{л}$.

Поскольку концентрация натрия в нервной клетке человека и других млекопитающих около 5 ммоль/л, то в течение генерации одного импульса внутриклеточная концентрация Na^+ увеличится всего на 0,2 %. Следовательно, даже при условии полностью блокированного активного транспорта клетка имеет огромный запас ионов для генерации сотен импульсов, прежде чем существенно изменятся (нивелируются) физико-химические градиенты ионов на мембране.

Необходимо отметить, что в покое стационарный мембранный потенциал близок к равновесному калиевому потенциалу $(RT/F) \cdot \ln[K]_e/[K]_i$, но *всегда меньше по амплитуде* за счет ненулевой проводимости для натрия: $P_{\text{Na}^+} \gg 0$. Во время прохождения импульса потенциал инверсии (так он назван из-за изменения знака разности потенциалов на мембране) за счет ненулевой P_{K^+} близок (но *всегда меньше по амплитуде*) равновесному натриевому потенциалу $(RT/F) \cdot \ln[\text{Na}]_e/[\text{Na}]_i$ и для данного иона является той величиной, при которой отсутствует трансмембранный поток данного иона через мембрану. Иными словами, при *равновесном потенциале* на мембране уравновешены «силы» концентрационного и электрического градиента *для данного иона*. Промежуток времени, за который изменяется полярность мембраны мотонейронов человека и других млекопитающих, составляет менее 0,25 мс. Такое быстрое изменение проницаемости мембраны для ионов натрия достигается за счет функционирования в мембранах возбудимых тканей белковых структур с высокой натриевой проводимостью — *натриевых каналов*. Натриевый канал, обеспечивающий генерацию импульса, *селективен* и его проницаемость для натрия в 12 раз выше, чем для калия, и в 2 раза выше, чем для кальция. Кроме того, он *потенциалзависим*: его проницаемость скачкообразно возрастает при деполяризации мембраны до определенного уровня — критического уровня деполяризации (КУД), или критического мембранного потенциала (КМП). Употребление обоих терминов правомочно и встречается у различных авторов.

Составляющие натриевого канала представлены на рис. 2.23: это погруженная в фосфолипидный бислой белковая часть собственно поры из двух субъединиц; селективный фильтр, представляющий собой устье поры эллипсоидного сечения размером 0,5х0,3 нм с отрицательным зарядом ее границы по периметру, созданным атомами кислорода карбоксильных групп: воротный механизм.

Селективный фильтр обеспечивает оптимальное стерическое взаимодействие между стенками поры и гидратной оболочкой катиона (в нашем случае Na^+). Когда к селективному фильтру подходит гидратированный ион натрия, гидратная оболочка которого стерически точно совпадает с размерами поры, он взаимодействует с отрицательными зарядами стенки

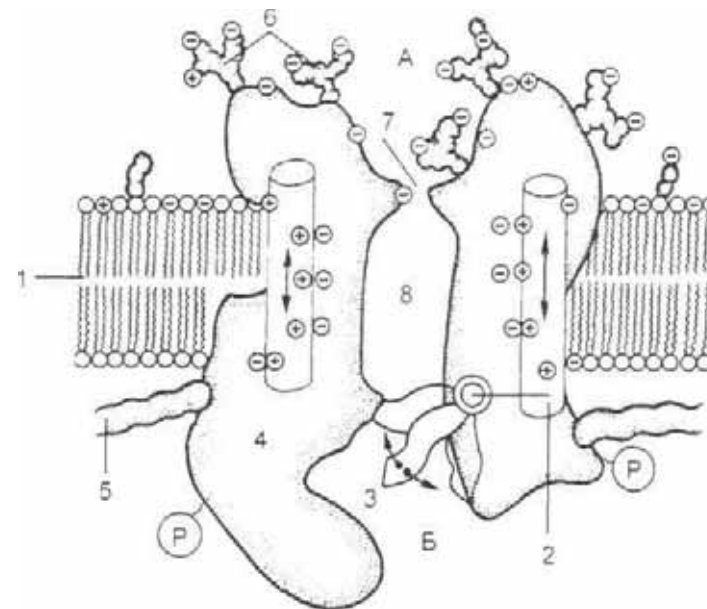


Рис. 2.23. Строение потенциалзависимого ионного канала.

1 — липидный бислой; 2 — сенсор напряжения; 3 — ворота; 4 — белковая макромолекула; 5 — якорный белок; 6 — углеводные цепи; 7 — селективный фильтр; 8 — водная пора; P — участок фосфорилирования канала; А — наружный раствор; Б — цитоплазма.

селективного фильтра и с иона «сбрасываются» диполи воды. Ион Na^+ проскакивает в полость канала, там «одевается» в новую гидратную оболочку и в гидрофильной среде канала проходит в цитоплазму по электрохимическому градиенту. Время перемещения одного иона через селективный фильтр занимает доли наносекунды. Если к селективному фильтру натриевого канала подходит ион с меньшей гидратной оболочкой, как, например, калий, то его «шуба» не может взаимодействовать со стенками фильтра по всему периметру (так как гидратная оболочка мала) и ион не в состоянии эффективно «сбросить» гидратную оболочку и пройти внутрь канала. Вследствие этого проницаемость натриевого канала для ионов калия в 12 раз меньше, чем для ионов натрия.

Обратим внимание, что хотя К имеет больший радиус атома, диаметр его гидратной оболочки (1,185 нм) меньше, чем у натрия (1,250 нм). Меньший по размерам, чем Na^+ , ион Li^+ напротив, имеет большую сольватную «шубу» (1,34 нм), однако, несмотря на это, он стерически точнее подходит к селективному фильтру натриевого канала и обладает большей, чем Na^+ , проницаемостью через натриевый канал. Кроме того, Li^+ обладает большей специфичностью к активации

Na-K-АТФазы и лучше ионов натрия стимулирует интенсивность активного транспорта. Если во внеклеточной среде Na^+ заменить на Li^+ , то деполяризация будет развиваться быстрее и потенциал действия достигнет большей амплитуды. Подобное изменение биоэлектрической активности нейронов коры больших полушарий при употреблении солей Li^+ (а точнее — его карбоната) лежит в основе лечебного действия литиевых препаратов при маниакально-депрессивном психозе. При этом их положительный эффект наблюдается как в маниакальной, так и в депрессивной фазах.

Электрофорез солей лития эффективен и давно используется при лечении рубцовых изменений. Лечебное действие ионов лития также опосредовано влиянием на активный транспорт и трансмембранную разность потенциалов, так как она ниже у низкодифференцированных бластных клеток соединительной ткани и выше у специализированных клеток, утративших или снизивших способность к митозу. При замещении Na^+ на Li^+ во внеклеточной среде активируется Na—K-АТФаза, повышается трансмембранная разность потенциалов и оптимизируются процессы дифференцировки и пролиферации клеток нормальной эпителиальной и соединительной тканей.

Функционирование воротного механизма представляет собой конформационные изменения четвертичной и третичной структуры интегрального белка, позволяющие каналу быть свободным или перекрытым для ионного тока. Канал перекрыт в покое при поляризованной мембране и высокой калиевой проводимости (отрицательный потенциал на внутренней стороне мембраны), а ворота открываются при деполяризации мембраны до величины КМП или КУД. Если деполяризация мембраны не достигает КУД и потенциал инверсии не развивается, она называется подпороговой, а если деполяризация достигает или превосходит КУД, то развивается потенциал действия (см. рис. 2.17). Открытие и закрытие ворот натриевого канала есть результат внутримолекулярного взаимодействия (индукционного, диполь-дипольного) с огромной напряженностью электрического поля на мембране.

Клетки возбудимых тканей имеют различные потенциалзависимые ионные каналы, соотношение которых на различных возбудимых мембранах неодинаково. В аксолеме доминируют Na^+ и K^+ -зависимые каналы, в сарколеме скелетных мышц присутствует некоторое количество Ca^{2+} -потенциалзависимых каналов, а в сарколеме кардиомиоцитов они представлены в равных долях, тогда как в гладких мышцах доминируют Ca^{2+} -потенциалзависимые каналы. Различные соотношения ионных каналов определяют разные значения КУД для соответствующих тканей. При преобладании потенциалзависимых натриевых каналов значение КУД близко к

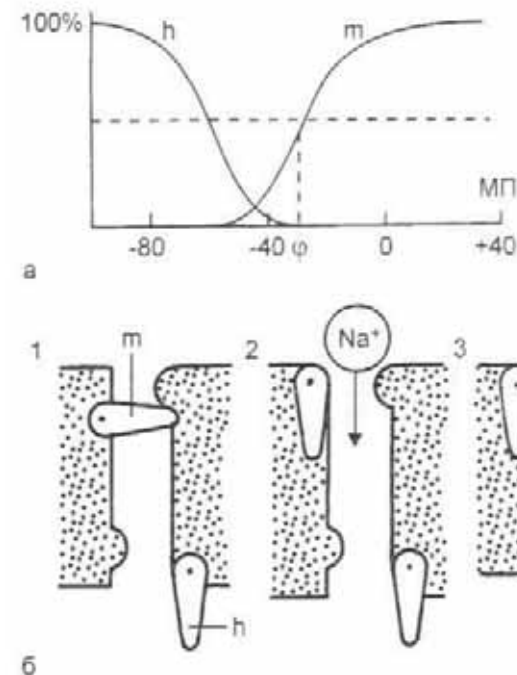


Рис. 2.24. Работа ворот потенциалзависимых ионных каналов.

а — зависимость доли открытых h- и m-ворот от мембранного потенциала; б — положение m- и h-ворот в покое (1), развитии пика ПД (2) и рефрактерности (3).

-55 мВ, а для мембран, содержащих преимущественно потенциалзависимые кальциевые каналы, величина КУД близка к -35 мВ.

Открытое и закрытое состояния ионного канала реализуются высоко- и низкоинерционными конформационными изменениями. Можно наглядно представить, что воротный механизм канала состоит из легких и подвижных «заслонок» — m-ворот (от англ. mobile — подвижный) и тяжелых h-ворот (от англ. heavy — тяжелый). В состоянии покоя h-ворота открыты, m-ворота закрыты (рис. 2.24).

При пороговой и надпороговой деполяризации возбудимой мембраны до КУД легкие m-ворота открываются, а тяжелые h-ворота начинают медленно закрываться. В случае, когда канал открыт, развивается потенциал действия: импульс, или спайк (от англ. spike — пик). Далее после закрытия h-ворот закрываются и m-ворота, а h-ворота открываются и канал переходит в исходное состояние. Таким образом, оба типа «ворот» работают в противофазе. После развития потенциала действия, когда закрыты h-ворота, следующий

импульс может быть вызван уже их открытием и требует существенно большей деполяризации, чем исходный КУД, достаточный для «срабатывания» m-ворот.

Срабатывание воротного механизма при деполяризации осуществляется благодаря имеющему собственный дипольный момент участку белковой молекулы канала — *сенсору напряжения*. При уменьшении напряженности поля на мембране в процессе ее деполяризации до КУД происходит смещение полярных структур канала, запускающих конформационные изменения, что приводит в итоге к срабатыванию воротного механизма и открытию канала.

Кроме натриевых, в мембранах клеток имеются кальциевые, калиевые, водородные и хлорные каналы. Каждый из перечисленных типов каналов имеет индивидуальные особенности молекулярной структуры, однако их рассмотрение выходит за рамки данного пособия.

2.5.4. Законы электрического раздражения возбудимых тканей

Связь параметров воздействующего электрического стимула и реакций возбудимой мембраны определяется законами электрического раздражения нервных и мышечных волокон.

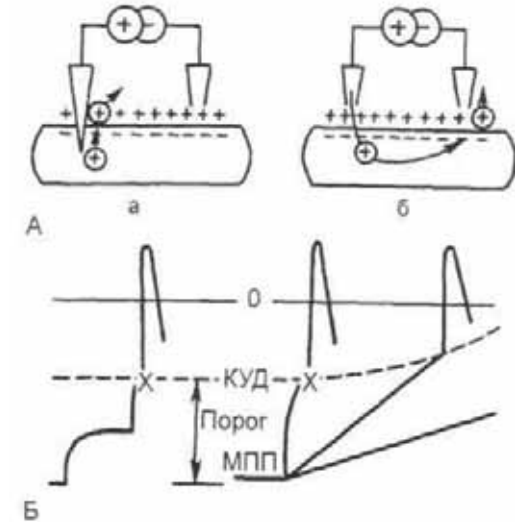
Молекулярная природа биоэлектrogenеза объясняет эмпирически установленный Э. Пфлюгером закон: *раздражение возбудимых тканей обеспечивается только внешним током выходящего направления*. Следовательно, при приложении к нерву или мышце двух разнополярных электродов деполяризация возникает только в области катода, так как именно здесь локальные ионные токи имеют выходящее из клетки направление.

Таким образом, при воздействии подпороговым электрическим стимулом, величина которого меньше КУД, происходит градуальная деполяризация мембраны под катодом (*катодэлектротон*) и гиперполяризация под анодом (*анэлектротон*). Изменения возбудимости мембраны под действием подпорогового электрического тока называются *электротоническими явлениями* (рис. 2.25).

При замыкании электрической цепи сила сокращения мышц под катодом (*катодзамыкательное сокращение*, КЗС) больше, чем под анодом (*анодзамыкательное сокращение*, АЗС). При размыкании цепи наблюдают обратные соотношения: сила *анодразмыкательного сокращения* мышцы (АРС) больше *катодразмыкательного* (КРС). Такой феномен связан с тем, что при выключении гиперполяризующего тока мембранный потенциал падает до исходного уровня при смещенном к нему КУД, в результате чего наступает возбуждение мышечного волокна.

Рис. 2.25. Зависимость ПД от направления, силы и крутизны тока.

А — эффективное направление электрического тока при внутриклеточном (а) и внеклеточном (б) раздражении. Б — порог возбуждения. КУД и их изменение при медленном нарастании силы тока.



Таким образом, полярный закон Пфлюгера для сокращения мышц может быть выражен следующим неравенством:

$$\text{КЗС} > \text{АЗС} > \text{АРС} > \text{КРС}. \quad [2.50]$$

Следует отметить, что с увеличением амплитуды электрического стимула возбуждается все большее число мышечных волокон, пока не наступит сокращение всех волокон данной мышцы (лестница Бюудича).

Аккомодационные свойства возбудимых мембран лежат в основе закона раздражения Э. Дюбуа-Реймона, согласно которому реакции возбудимых тканей определяются не только силой действующего тока, но и скоростью его изменения (крутизной переднего фронта импульса). Позднее было установлено, что пороговая сила деполяризующего импульса тока прямоугольной формы зависит как от амплитуды, так и от продолжительности электрического импульса (рис. 2.26).

Этот закон графически изображается на рисунке кривой «сила — длительность» (I/T), которая является совокупностью точек, образованных правыми верхними углами пороговых электрических импульсов, вызывающих минимальное возбуждение, и которая может быть адекватно записана уравнением:

$$I = Q/T + R. \quad [2.51]$$

где Q — суммарный заряд, переносимый электрическим импульсом, R — реобаза — пороговая амплитуда электрического тока, вызывающего реакцию возбуждения вне зависимости от его длительности.

При действии электрических импульсов величиной в 1 реобазу зависимость эффекта возбуждения от длительности им-

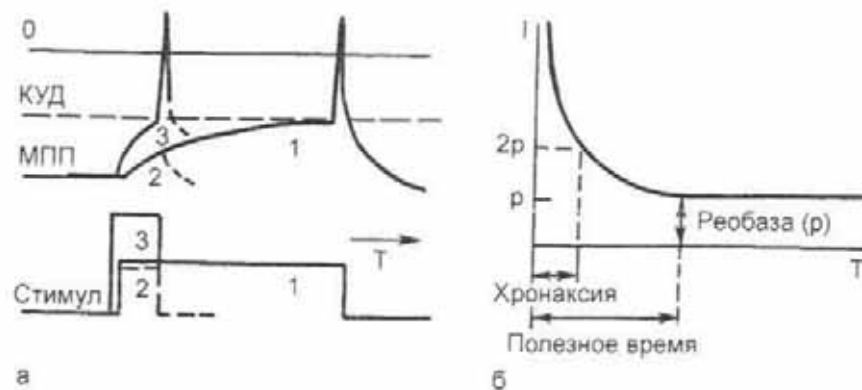


Рис. 2.26. Зависимость ПД от длительности и силы тока.

а — рост порога при укорочении продолжительности прямоугольного деполяризующего импульса; б — кривая «сила—длительность». I и T — амплитуда и длительность порогового электрического импульса, вызывающего возбуждение нервов и мышц, p — реобазы. 1 — ток малой амплитуды и большой длительности, обеспечивающий генерацию импульса «1»; 2 — ток малой амплитуды и малой длительности, недостаточный для генерации импульса; 3 — ток большой амплитуды и малой длительности, обеспечивающий генерацию импульса «3».

пульса исчезает, что соответствует аккомодации возбудимой ткани к электрическому току. Минимальная продолжительность импульса называется *полезным временем* (t_p) и различна у мышц и нервов. Так, скелетные мышцы здорового человека отвечают сокращением на импульсы продолжительностью 10^{-4} — 10^{-3} с, а при патологических изменениях реакция наблюдается на импульсы длительности $5 \cdot 10^{-2}$ — 10^{-3} с и выше.

Кривая «сила — длительность» имеет наиболее крутой участок в точке, соответствующей току в 2 реобазы (см. рис. 2.26). Минимальная длительность прямоугольного импульса амплитудой в 2 реобазы, вызывающего едва заметное возбуждение, называется *хронаксией* (Ch). Сила возбуждения нарастает с увеличением минимального градиента импульса и максимальна у электрических импульсов прямоугольной формы.

Такая зависимость описывает только импульсы тока прямоугольной формы (токи Ледюка), так как аккомодация возбудимых мембран к максимально крутому переднему фронту минимальна, однако вследствие различной инерционности воротного механизма экспериментальная кривая «сила — длительность» несколько отличается от простой обратной пропорциональности в сторону большей «эффективности» коротких импульсов. Например, при уменьшении вдвое длительности импульса величина порогового тока увеличится не в два раза, а примерно в 1,4. Учитывая, что 1,4 примерно равно квадратному корню из 2, то кривая, описываемая урав-

нением $I = q/t^{0.5} + R$, лучше согласуется с экспериментом в области коротких импульсов с длительностью менее *хронаксии* (длительность импульса тока в 2 реобазы, который вызывает возбуждение). Так, длительность импульсов несущей частоты синусоидальных модулированных токов — СМТ (амплипульстерапия) — составляет 0,2 мс и в 50 раз меньше, чем длительность импульса при диадинамотерапии, но сила тока при СМТ-терапии больше по сравнению с диадинамотерапией не в 50, а в 6—7 раз, т.е. примерно в $(50)^{1/2}$.

Отклонение кривой «сила — длительность» от вила, характерного для гиперболической формы, свойственного здоровой ткани, наблюдается при дистрофической и дегенеративной патологии нервной и мышечной ткани и имеет диагностическое значение. Так, увеличение хронаксии в несколько раз (до 10 раз и более) по сравнению со значением, присущим здоровой мышце, указывает на **отсутствие** возможности проведения возбуждения по нервным проводникам мышцы. Сокращение в данном случае обусловлено возбуждением не нервных проводников, а собственно мышечных волокон. Кроме того, вследствие блокады проведения возбуждения по нервным проводникам сокращение мышцы имеет не генерализованный характер за счет всех волокон, а представляет собой медленные червеобразные сокращения за счет наиболее возбудимых волокон вблизи электрода.

Под влиянием импульсов электрического тока, вызывающих формирование потенциалов действия, происходят последовательные изменения возбудимости нервов и мышц. Деполяризация мембран приводит к открытию Na^+ -каналов с их последующей инактивацией (на пике потенциала действия), что называют *абсолютной рефрактерной фазой* (АРФ). Она сменяется *относительной рефрактерной фазой* (ОРФ), которая отражает реполяризацию возбудимых мембран и связана с частичной инактивацией Na^+ -каналов и постепенной активацией K^+ -каналов (рис. 2.27). Возбудимость тканей при этом снижена и генерация спайков происходит лишь при действии импульсов значительной амплитуды. После ОРФ следуют фазы *экзальтации* (ФЭ — повышения возбудимости) и *субнормальности* (ФС — снижения возбудимости), связанные с инерционностью сенсоров напряжения ионных каналов, что проявляется в последовательном следовом повышении и понижении возбудимости тканей.

Продолжительность фаз измененной возбудимости различна. В скелетных мышцах продолжительность АРФ составляет 2,5 мс, ОРФ — 12 мс, а ФЭ и ФС — 2 мс. У двигательных нервных волокон время АРФ короче 1 мс, а длительность остальных фаз также не превышает 1 мс. Максимально возможная частота импульсной активности в нервных и мышечных волокнах лимитируется продолжительностью абсо-

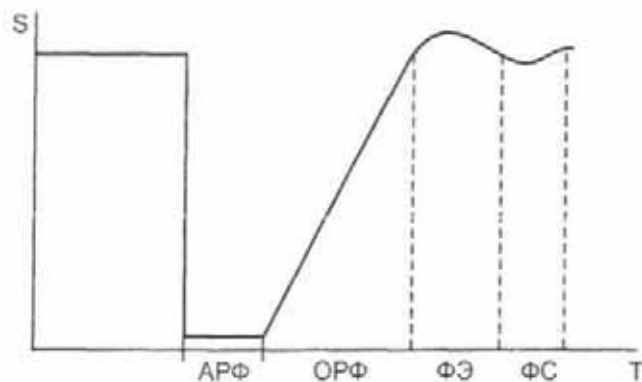


Рис. 2.27. Изменения возбудимости тканей при действии импульсов электрического тока.

По оси абсцисс — время T , мс; по оси ординат — возбудимость S , усл. ед. АРФ — абсолютно рефрактерная фаза; ОРФ — относительно рефрактерная фаза; ФЭ — фаза экзальтации; ФС — фаза субнормальности.

лотно рефрактерной фазы и служит показателем лабильности (Л) — функциональной подвижности возбудимых тканей при импульсной стимуляции:

$$Л \sim АРФ^{-1}. \quad [2.52]$$

Фазы измененной возбудимости определяют частоту электрической стимуляции нервов и мышц, которая не должна превышать лабильности нервных и мышечных волокон. Так, лабильность неповрежденной мышцы не превышает $200\text{--}500\text{ с}^{-1}$, тогда как при патологических изменениях она составляет 25 с^{-1} . Лабильность двигательных нервных проводников составляет $300\text{--}600\text{ с}^{-1}$, а при функциональных или патологических изменениях она может уменьшаться до 15 с^{-1} .

При раздражении электрическим током мышцы или нерва изменяется их биоэлектрическая активность и формируются спайковые ответы. Электростимуляция с частотой, превышающей $10\text{ имп}\cdot\text{с}^{-1}$, вызывает интегральный эффект деполяризации и в итоге сильное длительное сокращение мышцы — *тетанус*. При частоте электростимуляции $10\text{--}20\text{ имп}\cdot\text{с}^{-1}$ происходит частичное расслабление и последующее сокращение скелетной мышцы — *зубчатый тетанус*. С увеличением частоты мышца не расслабляется из-за частого следования электрических импульсов и наступает *гладкий тетанус*, который при дальнейшем нарастании частоты сменяется полной невозбудимостью (пессимум возбуждения), что связано с инактивацией химоочувствительных каналов субсинаптической мембраны концевой пластинки. Примечательно, что частотные диапазоны различных видов сокращений неодинаковы.

Эффект возбуждения периферических нервов зависит и от типа составляющих их нервных волокон. В соответствии с классификацией Г.С. Гассера и Дж. Эрлангера выделяют несколько типов нервных проводников (табл. 2.1).

Т а б л и ц а 2.1. Классификация волокон в периферических нервах

Группы	Диаметр, 10^{-6} м	Скорость проведения, $\text{м}\cdot\text{с}^{-1}$	Частотный оптимум импульсации, $\text{имп}\cdot\text{с}^{-1}$	Длительность ПД, мс	Строение и функция
<i>Миелинизированные</i>					
Аα	15—20	90—120	80—120	0,4—0,5	Мышечные эф-фекторы
Аβ	10—15	50—100	80—120	0,4—0,6	Тактильные аф-ференты
Аγ	5—10	10—50	50—80	0,5—0,7	Соматические эфференты
Аσ	1—10	5—30	1—60	0,6—1,0	Высокопороговые тактильные и бо-левые афференты
В	1—3	3—15	1—40	1—2	Висцеральные афференты. Пре-ганглионары
<i>Немиелинизированные</i>					
С	0,5—1	0,6—20	1—20	1,8—2,5	Болевые и пост-ганглионарные афференты

Возбуждение нервов происходит наиболее эффективно в случае совпадения частотного диапазона электростимуляции с оптимумом следования спайков в нервных проводниках. Так, под влиянием электрического раздражения нервов импульсами с частотой выше $50\text{ имп}\cdot\text{с}^{-1}$ возникает возбуждение преимущественно двигательных нервных проводников (Аα- и Аγ-волокон) и пассивное сокращение иннервируемых ими мышц. В результате постепенно усиливается их ослабленная сократительная функция. Активация метаболизма способствует восстановлению проводимости и возбудимости периферических нервов и ускорению их регенерации. При электростимуляции нервных стволов, а также в связи с присутствием в них вегетативных проводников усиливается трофика иннервируемых тканей и нарастает интенсивность пластических и энергетических процессов в органах. При этом восстанавливается нервная регуляция мышечных сокращений, увеличивается сила и объем мышц, их адаптация и порог утомления.

2.5.5. Распространение возбуждения по нервным и мышечным волокнам

До середины XIX в. полагали, что электрические импульсы распространяются подобно электричеству по проводам, однако после того как Г. Гельмгольц в середине XIX в. получил для скорости распространения импульса по нервам величину 50 м/с, а впоследствии было установлено, что наибольшая скорость импульса по нервному волокну не превосходит 140 м/с, упрощенные аналогии пришлось пересмотреть. Электрический механизм генерации нервного импульса еще не означает, что его распространение осуществляется подобно проведению электрических сигналов по кабелю.

Мы уже привыкли не удивляться тому, что природа сконструировала ряд устройств, которые достигли физического предела совершенства. Так, например, адаптированный к темноте глаз человека различает единичные кванты, а наш порог слышимости соответствует механическим смещениям барабанной перепонки всего на 10 радиусов атома водорода. Более чувствительный прибор физически невозможен — мы бы «слышали» молекулярные флуктуации воздуха вследствие теплового движения молекул при температуре 37 °С. Обоняние некоторых животных таково, что они «чувствуют» одну-две молекулы в 1 см³ воздуха, и подобные примеры можно продолжать.

Тем не менее нервные проводники — исключительно плохие кабели. Технический кабель тем лучше, чем меньше у него сопротивление жилы и больше сопротивление изоляции. В распоряжении инженеров, например, для жилы могут использоваться металлы с удельным сопротивлением порядка 10⁻⁷ Ом м и диэлектрики 10¹⁷ Ом*м — для изоляции. У природы выбор беднее: для жилы можно применить только цитоплазму, а для изоляции — фосфолипидную мембрану, причем тот и другой природные материалы на несколько порядков хуже технических. Вследствие «плохих» изоляционных свойств нервных проводников у них присутствуют огромные токи утечки через мембранную поверхность.

Рассмотрим процессы, которые происходят при распространении электрического импульса по цилиндрическому нервному (или мышечному) волокну постоянного диаметра (рис. 2.28).

Обозначим удельное сопротивление мембраны, имеющей толщину l , как ρ_m , а удельное сопротивление аксоплазмы — ρ_a (Ом*м). Введем еще обозначения: V — трансмембранная разность потенциалов (В); I_a — ток внутри аксона вдоль оси «x» (А); C_m — емкость единицы площади мембраны (Ф*м⁻²); j_a — плотность тока проводимости внутри аксона (А*м⁻²); j_m — плотность полного тока утечки через мембрану (А*м⁻²); J_l — плотность тока проводимости через

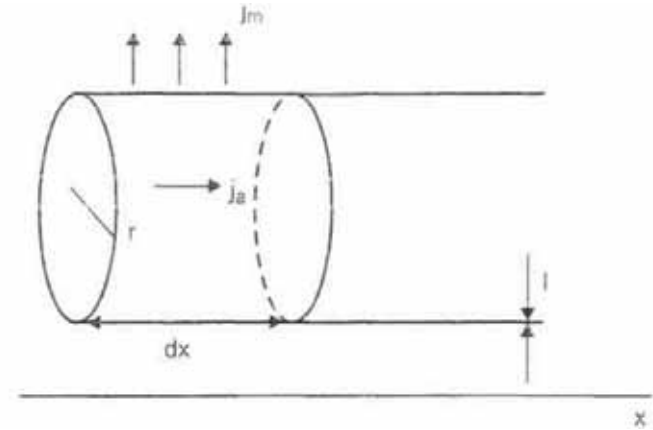


Рис. 2.28. Распространение электрического импульса по нервному волокну радиуса r , толщины l на участке длиной dx .

мембрану (А*м⁻²); J_2 — плотность тока смещения через мембрану (А*м⁻²).

Очевидно, что плотность полного тока утечки равна $j_m = j_1 + j_2$ и площадь поверхности участка мембраны длиной dx равна $dS = 2\pi r dx$. Ток проводимости, протекающий через мембрану на участке dx , обозначим как I_m , он равен $I_m = j_1 * dS = j_1 * 2\pi r dx$. Чтобы выразить плотности мембранных токов проводимости и смещения через трансмембранную разность потенциалов, запишем закон Ома для участка мембраны толщиной l и длиной dx : $V = I_m - R_m$, где $R_m = \rho_m * (l/dS)$ — сопротивление рассматриваемого участка. Подставляя выражения для I_m и R_m , получим: $V = j_1 * dS * \rho_m * (l/dS) = j_1 * \rho_m * l$, тогда плотность тока проводимости через мембрану будет равна $j_1 = V/(\rho_m * l)$, а тока смещения $-J_2 = dQ/dt = C_m * dV/dt$. Следовательно, плотность полного трансмембранного тока составляет:

$$j_m = V/(\rho_m * l) + C_m * dV/dt. \quad [2.53]$$

Рассмотрим связь мембранного тока утечки с током в аксоплазме вдоль оси «x». Мембранный ток есть следствие утечки осевого тока аксоплазмы и он равен убыли осевого тока на участке dx : $-dI_a = j_m * 2\pi r dx$. Для плотности мембранного тока получим выражение:

$$j_m = -(1/2\pi r) * dI_a/dx. \quad [2.54]$$

В свою очередь убыль трансмембранной разности потенциалов вдоль оси «x» на участке «dx», согласно закону Ома, составит $-dV = I_a dR_a$, где $dR_a = \rho_a dx/\pi r^2$.

Подставив значение дифференциала сопротивления аксоплазмы для убыли падения напряжения, получим: $-dV = I_a (\rho_a dx/\pi r^2)$. Таким образом, значение тока аксоплазмы примет вид:

$$I_a = -\pi r^2 / \rho_a * (dV/dx).$$

Продифференцируем последнее выражение по «x»:

$$dI_a/dx = -\pi r^2 / \rho_a * (d^2V/dx^2). \quad [2.55]$$

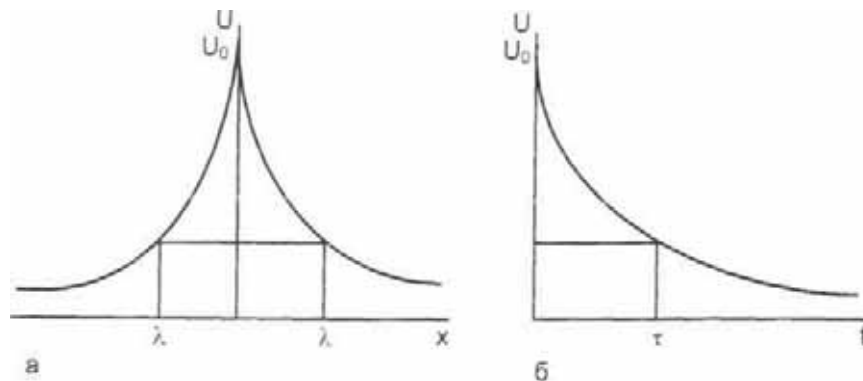


Рис. 2.29. Декремент электрического потенциала в пространстве (а) и во времени (б).

τ — постоянная времени; λ — постоянная длины. U_0 — исходная величина потенциала.

Подставив уравнение [2.52] в [2.54], получим уравнение для плотности полного трансмембранного тока, выведенное через рассмотрение токов утечки:

$$j_m = (r/2\rho_a)(d^2V/dx^2). \quad [2.56]$$

Приравнявая оба выражения для плотности полного трансмембранного тока [2.54] и [2.55], получим:

$$(r/2\rho_a)(d^2V/dx^2) = V/(\rho_m * l) + C_m * dV/dt.$$

Разделив обе части уравнения на $(r/2\rho_a)$, окончательно получим:

$$d^2V/dx^2 = 2\rho_a/r(V/(\rho_m * l) + C_m * dV/dt). \quad [2.57]$$

Уравнение [2.57] называется *телеграфным уравнением* и описывает динамику во времени и пространстве разности потенциалов на мембране в зависимости от электрических свойств и геометрических параметров волокна.

Проанализируем данное уравнение при различных условиях. Прежде всего рассмотрим, как будет распределяться разность потенциалов по волокну в пространстве при стационарных условиях ($dV/dt = 0$). В этом случае уравнение [2.57] примет вид:

$$d^2V/dx^2 = 2\rho_a V / (r\rho_m * l). \quad [2.58]$$

Решением уравнения является экспоненциальное выражение вида: $V(x) = V_0 e^{-x/\lambda}$, где λ — *постоянная длины*, равная $(r\rho_m * l / 2\rho_a)^{1/2}$, — расстояние, на котором потенциал уменьшается в «е» раз. Графически декремент потенциала представлен на рис. 2.29.

Очевидно, что чем больше λ тем дальше происходит распределение потенциала в пространстве, однако вследствие

того, что мембрана — плохой изолятор, а аксоплазма — плохой проводник, отношение их удельных сопротивлений не превышает 10^6 . Тогда при диаметре волокна порядка 1 мкм и толщине мембраны порядка 10 нм постоянная длины волокна будет всего десятки микрон! Таким образом, нервные и мышечные волокна обладают очень плохими токопроводящими свойствами и генерируемый ими потенциал действия практически полностью затухает на расстоянии сотен микрон.

Процесс распространения электрического импульса по волокну можно условно разделить на две чередующиеся стадии: генерацию потенциала действия и затухающее распределение потенциала по кабелю со скоростью в $\epsilon^{1/2}$ раз меньше скорости света, где ϵ — диэлектрическая проницаемость мембраны. В физиологических масштабах иррадиация потенциала происходит почти мгновенно, а задержка возникает при развитии очередного потенциала действия.

Максимальное удаление, до которого сдвиг потенциала дойдет практически мгновенно, будет равно расстоянию, на котором падение потенциала достигло порога, т. е. равно разности КУЛ (КМП) и потенциала покоя. Поскольку разность между потенциалом покоя и КМП равна примерно 30–35 мВ («порог»), а разность между потенциалами покоя и инверсии (потенциал действия) порядка 100–120 мВ, то расстояние свободной иррадиации потенциала равно той величине, на которой амплитуда импульса затухает в 3,5–4 раза (отношение потенциала действия к «порогу»). При грубой оценке это расстояние оказывается равным примерно 1,5А.

На каждый «шаг» распространения потенциала, равный $3/2\lambda$, необходимо время задержки для генерации очередного импульса. Оценивая постоянную длины величиной порядка 100 мкм, а время генерации импульса 0,5 мс, для скорости распространения импульса получим величину порядка 0,3 м/с, которая соответствует экспериментально определенной скорости распространения импульсов по тонким *безмякотным нервным волокнам* (в частности, С-волокнам). Тем не менее по миелиновым волокнам импульсы распространяются в сотни раз быстрее.

Рассмотрим механизмы, обеспечивающие большую скорость проведения импульсов по нервным волокнам. Процесс распространения импульса, как уже упоминалось, обеспечен двумя механизмами: генерацией потенциалов действия возбудимой мембраной и пассивным распределением потенциала по волокну с экспоненциальным затуханием. Снова запишем выражение для постоянной длины: $\lambda = (r\rho_m * l / 2\rho_a)^{1/2}$. Мы получили оценку скорости проведения импульса, из которой следует, что чем больше постоянная длины, тем выше скорость распространения импульса. У природы, однако, немного

«степеней свободы» для увеличения λ . Например, невозможно существенно уменьшить удельное сопротивление аксоплазмы, так как оно обусловлено физиологически приемлемыми концентрациями ионов и их подвижностью в цитоплазме, также невозможно и многократно увеличить толщину мембраны, поскольку она зависит от размеров молекул фосфолипидов. Остается путь увеличения радиуса волокна и увеличения сопротивления мембраны.

У крупных беспозвоночных животных (кальмары, осьминоги, каракатицы) природа избрала путь увеличения радиуса волокна, и гигантские аксоны двигательных нейронов у них достигают диаметра 2 мм! Тем не менее для животных с развитой нервной системой и человека подобное решение неприемлемо: например, зрительный нерв человека, содержащий миллион волокон, имел бы диаметр несколько метров.

Увеличение удельного сопротивления мембраны на протяжении всего волокна также невозможно: на мембране с низкой проводимостью мало ионных каналов и на ней не разовьется потенциал действия. В связи с этим эволюционно был выработан путь специализации различных участков мембраны волокна к двум составляющим процесса распространения возбуждения: активной генерации потенциала и его пассивному проведению. Миелинизированное волокно обеспечивает декрементное (затухающее) распространение нервного импульса по участку волокна, покрытому миелином, и генерацию потенциала действия в «точках ретрансляции» — *перехватах Ранвье*. В итоге распространение возбуждения осуществляется двухтактными «скачками»: практически мгновенно по миелинизированному межперехватному промежутку и со скоростью $0,1-1 \text{ м*с}^{-1}$ в перехватах Ранвье. Такое проведение нервных импульсов называется *сальтаторным* (лат. saltus — скачок) и имеет максимальную скорость до 140 м*с^{-1} .

Миелинизированный участок «окутан» несколькими слоями дубликатуры мембраны клеток олигодендроглии в проводящих путях и шванновской клетки на периферии, которые богаты миелином и имеют высокое электрическое сопротивление. Перехват Ранвье свободен от миелиновых оболочек и представляет собой обычную возбудимую мембрану (рис. 2.30).

Высокая скорость распространения импульса — не единственное существенное требование к качеству нервных проводников. Проанализируем уравнение [2.57] для некоторой фиксированной точки пространства и ответим на вопрос: как изменяется в ней потенциал во времени? Отметим, что скорость динамики потенциала во времени определяет длительность рефрактерного периода: чем медленнее изменяется потенциал, тем больше продолжительность одного импульса и тем ниже максимальная частота следования импульсов по во-

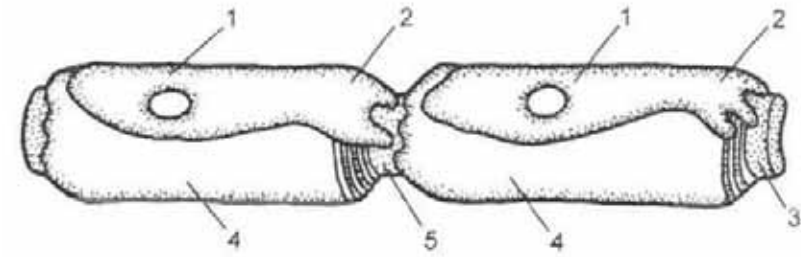


Рис. 2.30. Строение миелинизированного нервного волокна.

1 — шванновская клетка; 2 — пальцеобразный отросток шванновской клетки; 3 — аксон; 4 — миелин; 5 — перехват Ранвье,

локну. Таким образом, при фиксированной координате производные (1-я и 2-я) по «х» равны нулю и телеграфное уравнение принимает вид:

$$V(\rho_m * 1) + C_m * dV/dt = 0.$$

Выделив производную по времени, получим:

$$dV/dt = -V/(\rho_m * 1 * C_m). \quad [2.59]$$

Решением уравнения [2.59] является экспоненциальная функция:

$$V(t) = V_0 \exp[-t/(\rho_m * 1 * C_m)],$$

где V_0 — начальный сдвиг потенциала в выбранной точке. Выражение $\rho_m * 1 * C_m$ имеет размерность [с] и называется *постоянной времени мембраны* — это то время, в течение которого потенциал уменьшится в «е» раз (см. рис. 2.29, б).

В межперехватном промежутке, покрытом миелиновой оболочкой, удельное сопротивление мембраны в сотни и тысячи раз больше, чем в зоне перехвата Ранвье, поэтому постоянная времени должна быть большой и соответственно должна быть большой рефрактерность. Тем не менее благодаря тому, что миелиновая оболочка представляет собой дубликатуру мембраны, многократно «обматывающую» нервное волокно, емкости каждого витка мембраны соединяются последовательно, и общая емкость в «n» раз меньше емкости одного слоя мембраны. Большое удельное сопротивление и малая емкость компенсируют друг друга, и в итоге постоянная времени безмякотных волокон составляет 1 мс.

Важно заметить, что огромное значение имеет не только материал оболочки (высокое сопротивление), но и его пространственная организация. Именно «геометрия» мякотной оболочки обеспечивает максимальное значение постоянной длины при минимальной постоянной времени из всех возможных соотношений емкости и проводимости. В результате

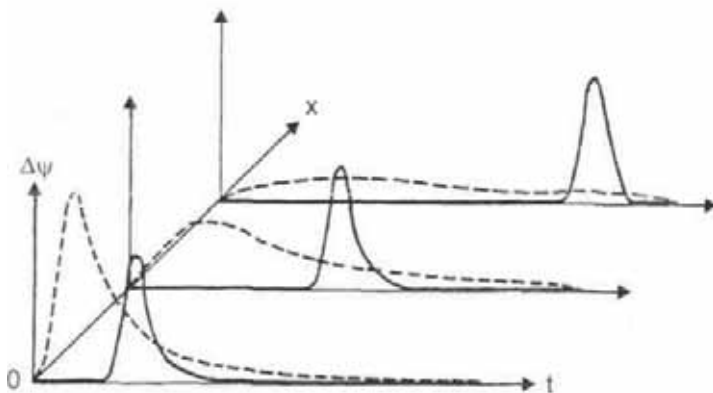


Рис. 2.31. Изменение амплитуды потенциала действия во времени и пространстве при передаче по миелиновым (сплошная линия) и безмиелиновым (штриховая линия) волокнам.

по миелиновым волокнам обеспечивается как высокая скорость проведения импульсов, так и высокая плотность передачи информации, тогда как по немиелинизированным волокнам потенциал распространяется со значительным затуханием и с малой скоростью (рис. 2.31).

2.5.6. Аккомодация возбудимых мембран к электрическому току

Величина КУД (или КМП) в общем случае не постоянна для одной и той же мембраны, а зависит от функционального состояния клетки. При длительно нарастающей подпороговой деполяризации мембраны КУД уменьшается по амплитуде и импульс не возникает при, казалось бы, пороговом уровне деполяризации. Такой процесс физиологии и физиотерапевты называют *инактивацией потенциалзависимых натриевых каналов*.

Рассмотрение механизмов электротерапии постоянными и импульсными токами потребует ознакомления с биофизикой электротонических явлений — изменением возбудимости нервной и мышечной ткани при протекании подпорогового электрического тока. Ранее (см. раздел 2.5.2) упоминался механизм изменения трансмембранной разности потенциалов под катодом и анодом: под катодом — деполяризация, под анодом — гиперполяризация. Соответственно под катодом разность между КУД и потенциалом покоя уменьшится, а под анодом — возрастет (рис. 2.32). Описанные процессы объясняют повышенную возбудимость под катодом и сниженную под анодом сразу и в течение ближайших минут после включения тока. Тем не менее через полтора-два десятка минут после включения тока КУД возбудимых мембран сме-

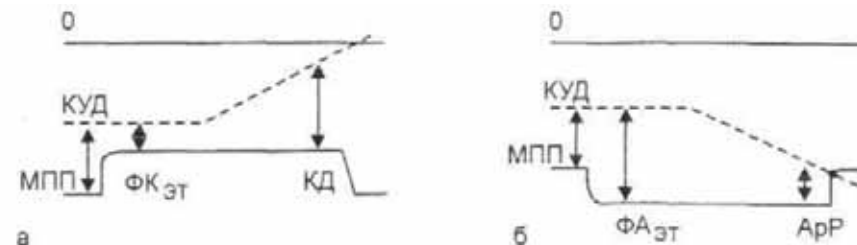


Рис. 2.32. Изменение мембранного потенциала и КУД при продолжительном действии постоянного тока.

а — деполяризация; б — гиперполяризация. АРР — анодозащитное раздражение; КД — катодическая депрессия (рост порога); ФАЭТ — физиологический анаэлектротон (порог повышен); ФКЭТ — физиологический катэлектротон (порог снижен); МПП — мембранный потенциал покоя.

щается в сторону более отрицательных значений под анодом и менее отрицательных под катодом, что впоследствии приводит к инверсии изменений возбудимости, происшедшей в момент включения электрического тока.

На рис. 2.32 изображена динамика потенциала покоя и КУД при включении электрического тока под катодом, из которой следует, что после включения электрического тока разность между потенциалом покоя и КУД уменьшается, а *возбудимость под катодом возрастает*. Однако КУД не остается постоянным и через некоторое время смещается в сторону положительных значений, вследствие чего разность между потенциалом покоя и КУД нарастает, что выражается в *последующем снижении возбудимости мембраны под катодом*. Описанные изменения возбудимости вследствие *вторичных электротонических явлений* объясняют ограничение времени процедуры при гальванизации. Именно указанные причины ограничивают продолжительность гальванизации по Щербаку (16 мин).

Вернемся к объяснению обратно пропорциональной зависимости между амплитудой и длительностью порогового электрического стимула. Ранее мы говорили о вызывающих возбуждение токах и потенциалах, однако поскольку мембрана имеет *электрическую емкость*, то, подобно конденсатору для изменения разности потенциалов на обкладках, при изменении разности потенциалов на мембране *на ней должен измениться заряд*:

$$q = C \cdot (\varphi_1 - \varphi_2).$$

Если не рассматривать молекулярные особенности воротного механизма, то можно утверждать, что причиной возбуждения служит изменившийся на мембране заряд. Тогда зависимость возбуждения от величины порогового тока и его дли-

тельности носила бы характер обратной пропорциональной зависимости $I^*t = \text{const}$: чем меньше ток, тем большей должна быть продолжительность его воздействия для обеспечения генерации потенциала действия. Тем не менее на реальной живой мембране пропускание слишком малых токов не приводит к накоплению на ней заряда, достаточного для сдвига разности потенциалов до значения КУД. Отсутствие эффективной деполяризации мембраны происходит от того, что калиевые, хлорные каналы и ионные насосы активного транспорта шунтируют слишком медленные изменения заряда вследствие входящего натриевого тока и критический уровень заряда так и не накапливается даже при сколь угодно длительной экспозиции малого входящего тока.

Под влиянием импульсного электрического тока происходит деполяризация возбудимых мембран, опосредованная изменением их проницаемости. При превышении амплитуды напряжения электрических импульсов значения критического мембранного потенциала (КМП) происходит генерация потенциалов действия (спайков). В рамках современных представлений об интегративной деятельности ионных каналов на возбудимой мембране ее деполяризация вызывает кратковременное сочетанное открытие (срабатывание) Na^+ -каналов, что приводит к увеличению натриевой проницаемости плазмолеммы. В последующем происходит компенсаторное нарастание калиевой проницаемости мембраны и восстанавливается ее исходная поляризация. Основными параметрами электрических импульсов, деполяризующих возбудимую мембрану, являются амплитуда, длительность, форма и частота их следования.

Вероятность формирования потенциалов действия зависит от возбудимости мембраны, а ее количественной мерой служит *величина, обратная интенсивности порогового раздражителя*, в ответ на который генерируется спайк. Возбудимость зависит от критического уровня деполяризации (КУД) — величины критического мембранного потенциала, при котором происходят лавинообразное открытие потенциалозависимых Na^+ -ионных каналов, деполяризация мембраны и инверсия знака мембранного потенциала (формируется потенциал действия).

Возбудимость «8» нервной и мышечной тканей количественно определяется величиной, обратной силе тока $I_{\text{пор}}$, вызывающего пороговое возбуждение нерва или сокращение мышц:

$$S = I_{\text{пор}}^{-1} \quad [2.60]$$

Возбудимость мембраны, однако, зависит не только от амплитуды порогового тока, она обусловлена также ее емкостью, которая определяет динамику позитивного смещения

КУД при продолжительном электрическом раздражении — феномен *аккомодации*. Способность к аккомодации объясняют частичной инактивацией Na^+ -каналов и активацией K^+ -каналов при длительной подпороговой деполяризации. Количественной мерой возбудимости наряду с амплитудой тока служит его *минимальный градиент* (критический наклон) — наименьшая крутизна переднего фронта порогового электрического стимула, вызывающего генерацию потенциала действия (см. рис. 2.26).

Различная скорость проведения импульсов по афферентным мякотным Аβ-волокнам и болевым безмякотным С-волокнам обуславливает анальгетический эффект диадинамических токов, причем если при гальванизации анальгетический эффект развивается под анодом, то при диадинамотерапии он формируется под катодом, несмотря на длительность импульса 10–20 мс. Под катодом в этом случае развивается деполяризация, достигающая критического уровня, и усиливается импульсация как в болевых, так и в афферентных волокнах, однако скорость проведения возбуждения по миелиновым Аβ-волокнам выше, чем по С-волокнам, и проводящие пути спинного мозга оказываются «мобилизованы» для проведения импульсации ритмического раздражения раньше, чем для болевой чувствительности. Для проведения импульсации из болевого очага в афферентные проводящие пути спинного мозга уже нет «вакантных» нейронов и синапсов — все задействованы проведением ритмического раздражения. Кроме описанных механизмов блока болевой чувствительности на уровне проводящих путей, в центральной нервной системе (ЦНС) формируется доминанта ритмического раздражения, а болевая доминанта подавляется.

Различия в скорости передачи информации, обусловленные *кабельными свойствами* нервных волокон — постоянными длины и времени, определяют и оптимальную частоту электростимуляции. Очевидно, что при частоте стимулов, превышающей пропускную способность нервного проводника, передача импульсов будет блокирована. Например, оптимальная частота импульсации по афферентным Аβ-волокнам составляет около 100 Гц и поэтому диадинамические токи частотой 100 Гц обеспечивают максимальный анальгетический эффект. Для снижения эффекта аккомодации нервных проводников к электрическому току целесообразно модулировать двухволновой режим коротким периодом. При частоте, меньшей чем 100 Гц, не будет достигаться максимум возможного терапевтического воздействия, так как болевые афференты не будут блокированы, а пропускная способность афферентных Аβ-волокон для проведения ритмического раздражения не достигнет насыщения.

В качестве другого примера рассмотрим стимуляцию трофической функции нервной системы. Поскольку нейротро-

фическое действие реализуется не только по миелинизированным, но в том числе и по вегетативным (безмякотным) нервным проводникам, то оптимальная частота для анаболических эффектов электростимуляции лежит в пределах от одного-двух до двух десятков герц. В этом случае, безусловно, происходит возбуждение двигательных нейронов, на которые мышца реагирует *тетанусом*. Несмотря на то что тетаническое сокращение опустошает мобилируемый энергетический резерв мышцы (АТФ, креатинфосфат, гликоген), после отдыха и восстановления сила мышечного сокращения возрастает *выше исходного уровня!* Этот эффект, давно описанный физиологами как *посттетаническая потенция*, в своем механизме развития обусловлен нейротрофическими факторами.

Воздействие на афферентные пути может потребовать дальнейшего более высокочастотного воздействия и достигает максимума при нескольких сотнях герц (высокочастотная транскраниальная электроаналгезия — до 2 кГц). Вместе с тем необходимо помнить, что оптимальные частоты воздействия не являются фиксированными и зависят не только от конкретного организма, но и от его функционального состояния. По мере выздоровления изменяются свойства мембран: емкость и сопротивление, постоянная времени и оптимальные частоты электростимуляции. Таким образом, особенно актуальны возможности биорегулирующей терапии, когда включается обратная связь между параметрами воздействия и свойствами тканей.

Автоматическая подстройка амплитудно-частотных параметров импульсов к свойствам нервных и мышечных волокон позволит расширить показания и усилить эффективность импульсной электротерапии.

ТЕСТЫ

- Для возникновения и существования электродвижущей силы на мембране необходимо и достаточно:
 - Наличия градиентов концентрации на мембране для любых двух и более ионов и различной проницаемости мембраны для этих ионов.
 - Наличия градиентов концентрации на мембране для двух ионов и более обязательно *разного знака* и одинаковой проницаемости мембраны для этих ионов.
 - Наличия различной проницаемости мембраны для двух пар ионов разного знака.
- При получении уравнения Гольдмана из уравнения Нернста—Планка необходимо допустить, что:
 - Потенциал внутри мембраны уменьшается обратно пропорционально ее толщине.

- Потенциал есть линейная функция толщины мембраны и электрическое поле внутри мембраны однородно.
 - Концентрация ионов в толще мембраны изменяется по экспоненциальной функции в зависимости от границы мембраны.
- Учет работы Na—K-АТФазы приводит к следующему влиянию на трансмембранную разность потенциалов:
 - Происходит дополнительная гиперполяризация по отношению к стационарному «гольдмановскому» потенциалу.
 - Происходит частичная деполяризация относительно стационарного «гольдмановского» потенциала.
 - Na—K-АТФаза создает только градиенты концентрации ионов и тем самым — необходимое условие существования «гольдмановского» потенциала на мембране.
 - Потенциал инверсии сменяет потенциал покоя вследствие:
 - Инверсии градиентов концентрации натрия и калия на мембране при ее возбуждении.
 - Инверсии градиентов концентрации натрия и калия на мембране и одновременной инверсии проницаемости для этих ионов при ее возбуждении.
 - Инверсии только проницаемости для натрия и калия при возбуждении электрогенной мембраны.
 - При пропускании подпорогового постоянного электрического тока через возбудимые ткани возбудимость под анодом сначала:
 - Снижается.
 - Не изменяется.
 - Повышается.
 - Возбуждение нервной и мышечной тканей зависит от параметров электрического импульса следующим образом:
 - Прямо пропорционально амплитуде импульса и обратно пропорционально его длительности.
 - Прямо пропорционально амплитуде и длительности импульса.
 - Обратно пропорционально амплитуде и длительности импульса.
 - При достижении на возбудимой мембране значения потенциала, равного критическому мембранному потенциалу, происходит:
 - Лавинообразное открытие потенциалзависимых натриевых каналов.
 - Лавинообразное открытие потенциалзависимых калиевых каналов.

- В. Одновременное открытие потенциалзависимых натриевых и калиевых каналов.
8. Воротный механизм потенциалзависимого натриевого канала функционирует так, что:
- А. m- и h-ворота канала открываются и закрываются в противофазе.
 - Б. m- и h-ворота канала открываются и закрываются синфазно.
 - В. m-ворота канала открываются вследствие малой амплитуды возбуждающих токов. h-ворота — вследствие больших значений возбуждающего тока.
9. Скорость проведения импульсов по нервным и мышечным волокнам зависит от их радиуса следующим образом:
- А. Обратно пропорциональна радиусу волокна.
 - Б. Прямо пропорциональна радиусу волокна.
 - В. Прямо пропорциональна радиусу волокна в степени $1/2$.
 - Г. Обратно пропорциональна радиусу волокна в степени $1/2^*$
10. Миелиновая оболочка увеличивает скорость проведения импульсов по мякотным воротам вследствие:
- А. Снижения удельного сопротивления миелинизированных участков мембраны волокна и повышения их удельной емкости.
 - Б. Повышения удельной емкости мембраны миелинизированного волокна и повышения удельного сопротивления.
 - В. Повышения удельного сопротивления и снижения удельной емкости миелинизированных участков мембраны волокна.

О т в е т ы: 1 - А; 2 - Б; 3 - А; 4 - В; 5 - А; 6 - Б; 7 - А; 8 - А; 9 - В; 10 - В.

2.6. Механизмы регуляции физиологических функций

2.6.1. Системы автоматического регулирования функций

Поддержание постоянства внутренней среды организма — *гомеостазис* — важнейшая из физиологических функций жизнеобеспечения и необходимое условие сохранения жизни и здоровья. К постоянству различных параметров внутренней среды организм неодинаково требователен. Например, содержание глюкозы в крови натощак считается нормальным в пределах от $3,6$ до $5,5$ ммоль/л¹, лейкоцитов в крови — от 4 до 8 тыс. в 1 мм³. В то же время если температура тела изменяется даже на один градус — от 37 до 38 °C (от 310 до 311 °K по абсолютной температурной шкале), — то происходит существенное изменение его функционального состояния, а из-

менение абсолютной температуры «ядра» всего на $1,5$ — 2 % приводит к летальному исходу. Можно выделить ряд параметров, которые поддерживаются в организме наиболее стабильно: температура «ядра», осмолярность крови и внеклеточной жидкости, концентрация ионов водорода в крови и интерстициальной жидкости и концентрация внеклеточного кальция. Отклонения от нормы каждого из перечисленных параметров всего на 1 — 2 % не только диагностически значимы, но и представляют угрозу для нормальной жизнедеятельности организма.

Кроме поддержания с высокой степенью постоянства перечисленных параметров гомеостазиса, для функционального состояния организма существенно — при каком размахе изменений параметров внешней среды *внутренние* показатели постоянства среды остаются стабильными. Способность сохранять постоянство внутренней среды при изменении условий внешней среды определяется адаптационными возможностями организма. Чем меньше изменяются параметры гомеостазиса, тем более адаптированным считается организм. Гомеостазис поддерживается на различных уровнях организма разными системами, функционирование которых адекватно описывают различные разделы современной биофизики (рис. 2.33).

Способность поддерживать гомеостазис — один из важных критериев здоровья человека. Вот почему для восстановления здоровья большое значение приобретает *тренировка* адаптивных функций организма. Несмотря на наличие в арсенале врачей специальных средств, повышающих резервы адаптации (адаптогенов), в большинстве случаев главным инструментом адаптационной тренировки выступают физические методы: гипобарическая гипоксия и гипербарическая оксигенация, тепло и холод, электростимуляция. Критерием адаптационных возможностей (резервов) является сохранение гомеостатических параметров постоянными при значительных вариациях внешних условий.

Необходимым условием устойчивого поддержания гомеостазиса является высокий уровень метаболической активности, а достаточным — высокий уровень организации процессов регуляции и управления. Наука об общих принципах и закономерностях организации процессов управления и регуляции в организме человека называется *физиологической кибернетикой*.

С точки зрения кибернетики механизмом поддержания постоянства параметров в *динамической* системе является *отрицательная обратная связь*, типичный пример которой — функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. При недостатке (повышенном расходе) глюкозы и минералокортикоидов гипоталамус секретирует соответ-



Рис. 2.33. Иерархическая система «электрической структуры» живого организма и соответствующие физические подходы к ее описанию.

вующие рилизинг-факторы, повышающие в свою очередь синтез адренокортикотропного гормона, стимулирующего синтез глюко- и минералокортикоидов надпочечниками. При избытке кортикостероидов подавляется синтез либеринов, активируется синтез статинов и в конечном итоге подавляется синтез кортикостероидов. Именно подавлением синтеза собственных кортикостероидов с последующей инволюцией коры надпочечников обусловлен ряд негативных побочных эффектов при длительном приеме даже небольших доз гормональных препаратов.

Отклонение содержания гормонов в крови в ту или иную сторону приводит к тем реакциям и процессам, которые *возвращают концентрацию регулируемой величины к исходному значению*. Динамическая система после возмущения стремится к значению, которое называется эталонным сигналом, или установкой. Положительная обратная связь, наоборот, не уменьшает и нивелирует возникшее отклонение от текущего значения регулируемой величины, а усиливает его. Примером *положительной обратной связи* в организме служит усиление секреции желудочного сока в процессе приема пищи. Без положительной обратной связи была бы невозможна генерация электрических импульсов возбудимой мембраной нервных и мышечных волокон. Деполаризация мембраны до критического уровня приводит к открытию самых чувствительных потенциалзависимых натриевых каналов, что обуславливает еще большую деполаризацию мембраны и дальнейшее открытие менее чувствительных каналов. В итоге, согласно закону «все или ничего», развивается деполаризация мембраны, однако гораздо чаще врачам приходится сталкиваться с негативной ролью положительной обратной связи в организме на примере *порочных кругов* при развитии типовых патологических процессов — болевом синдроме, воспалении и гипоксии.

Нервная и гуморальная регуляция каждого конкретного гомеостатического параметра организма, несмотря на индивидуальные особенности, подчиняется общим принципам кибернетики. Введем минимум понятий, необходимых для описания структурной схемы системы управления. Для иллюстрации рассмотрим механизм поддержания постоянной температуры в комнате. Параметр, который необходимо поддерживать на постоянном уровне (в нашем случае — комнатная температура), называется выходной характеристикой, или *управляемой переменной*, значение ее измеряется *датчиком* (в нашем случае термометром). Датчик передает *сигнал обратной связи* на исполнительное устройство, способное изменить значение управляемой переменной — элемент сравнения, или *контроллер* (в нашем случае термостат), который сравнивает значение сигнала обратной связи с *эталонным сигналом (уставкой)*. Разность сигнала обратной связи и уставки называется *ошибкой регулирования*. Если ошибка регулирования присутствует и зафиксирована, контроллер посылает *сигнал управления* на регулятор, а затем на устройство, способное изменить значение управляемой переменной — *эффектор* — объект регулирования (в нашем случае нагреватель с регулируемым тепловым потоком).

В качестве примера физиологической отрицательной обратной связи рассмотрим схему терморегуляции теплокровных организмов. Информация о температуре тела поступает в

центр терморегуляции от рецепторов (датчиков). При отклонении реальной температуры от значения эталонной установочной температуры (set point) образуется сигнал *ошибки*, поступающий в терморегуляторный центр. В зависимости от знака сигнала ошибки запускаются биохимические реакции термогенеза (при более низкой температуре относительно эталонной) либо физиологические реакции термолизиса (при значениях реальной температуры, которые превышают значения уставки). В результате отклонения температуры, обусловленные влиянием внешней среды, нивелируются отрицательной обратной связью и, таким образом, поддерживаются изотермические условия внутренней среды. На приведенном либо аналогичных примерах, как правило, ограничивается изложение механизмов отрицательной обратной связи в высшей медицинской школе.

Основная особенность отрицательной обратной связи — поддержание управляемой переменной на постоянном уровне, равном эталонному **сигналу**, но регуляция не всегда обеспечивает монотонное стремление управляемой переменной к эталонному сигналу. Напротив, управляемая переменная может с различной скоростью стремиться к эталону, в том числе и по механизму затухающих колебаний. При *перерегулировании* возможны даже незатухающие (расходящиеся) колебания, т.е. возникает фактическая неустойчивость системы управления. Примером обратимого физиологического перерегулирования в организме является гектическая температура при некоторых инфекционных болезнях.

Для качественного объяснения различных типов поведения системы управления необходимо рассмотреть понятие *усиления* обратной связи, которое является отношением величины сигнала управления и разности между эталонным сигналом и текущим значением управляемой переменной (т. е. ошибкой): $X_{\text{управления}} = K * X_{\text{ошибки}}$. Усиление обратной связи, если находится в «разумных» пределах, может существенно улучшить качество обратной связи. Слишком большое значение коэффициента усиления обратной связи может привести к-обратному эффекту — феномену перерегулирования и потере устойчивости системы.

2.6.2. Динамические модели саморегулирующихся систем

В ряде случаев процессы управления в системе организованы так, что ее параметры поддерживаются постоянными вследствие внутренних свойств саморегулирующейся системы.

Рассмотрим простейшую математическую форму регуляции метаболической активности организма. Допустим, каждое последующее состояние метаболической активности x_{n+1} зависит

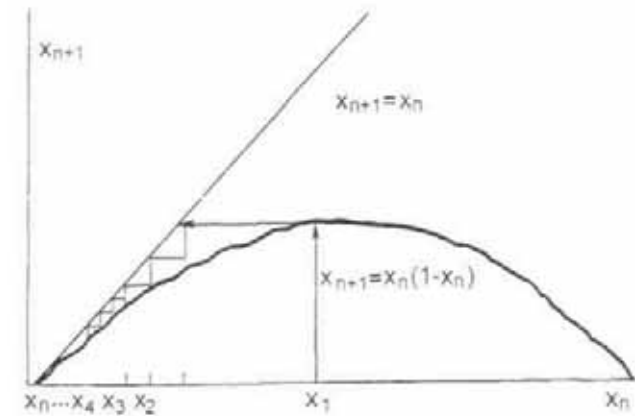


Рис. 2.34. Динамика активности метаболизма при параметре обратной связи $\lambda = 1$.

от предыдущего x_n как $x_{n+1} = \lambda * x_n * (1 - x_n)$. При малой интенсивности метаболизма последний сомножитель близок к единице (условно максимум метаболической активности) и последующее значение метаболической активности прямо пропорционально предыдущему, т.е. функция x_{n+1} — возрастающая. Наоборот, при высоких значениях x_n близко к единице и динамика метаболизма определяется последним сомножителем, который достаточно мал. в итоге функция x_{n+1} — убывающая. Отсюда последующее значение будет не прямо пропорционально и без того большой величине x_n , а будет корректироваться малым значением $1 - x_n$. Безразмерный коэффициент λ — аналог усиления обратной связи — определяет характер динамики, «силу» влияния предыдущего значения активности метаболизма на последующее.

Покажем качественный характер различных вариантов этой зависимости. Пусть параметр λ равен единице, т.е. текущее значение метаболической активности *слабо* влияет на последующую активность — пример малого усиления обратной связи. Количественно оценить динамику величины метаболической активности можно путем подбора значений рекуррентной числовой последовательности. Представим качественный вид решения интересующей зависимости $x_{n+1} = x_n * (1 - x_n)$ с помощью несложного математического приема — *лестницы Ламеррея*. По оси ординат отложим последующие значения x_{n+1} , по оси абсцисс — текущее значение x_n , а также проведем биссектрису 1-го координатного квадранта, на которой $x_{n+1} = x_n$. Динамика изменения значений x будет строиться путем отражения текущего значения x_n от биссектрисы, где $x_n = x_{n+1}$. В выбранных координатных осях построим график функциональной зависимости $x_{n+1} = x_n(1 - x_n)$ (рис. 2.34).

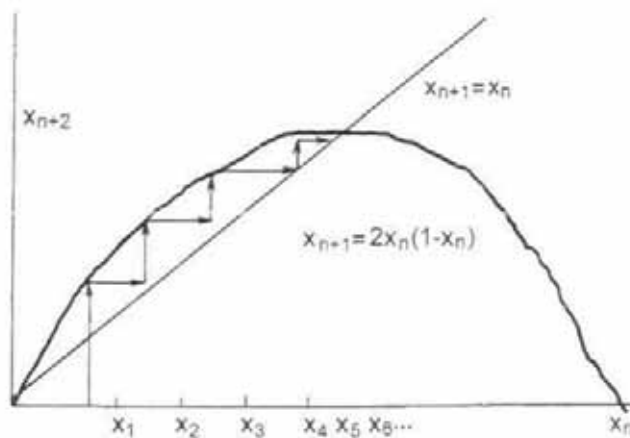


Рис. 2.35. Динамика метаболической активности при параметре обратной связи $\lambda = 2$.

Из графика следует, что при слабой зависимости последующего состояния метаболической активности от предыдущего организм умирает вследствие полного угасания обмена веществ. Если влияние текущего метаболизма на его последующее значение менее некоторого критического уровня, для организма это становится фатальным. Далее предположим, что параметр λ равен 2. Это означает, что влияние реального метаболизма на его последующий уровень усилилось. Динамика цепочки состояний метаболической активности в таком случае представлена на рис. 2.35.

Как видно из графика, при увеличении параметра λ больше единицы монотонного угасания интенсивности метаболизма не происходит, а наоборот, с каких бы начальных условий организм ни «стартовал», его метаболическая активность будет стремиться к некоторому стационарному состоянию. Это *устойчивое* стационарное состояние соответствует пересечению прямой $x_{n+1} = x_n$ и параболы $x_{n+1} = 2 \cdot x_n \cdot (1 - x_n)$. Мы получили, хотя и слишком упрощенную и очень формальную, но в целом адекватную реальности математическую модель метаболизма, где при слабой зависимости активности обмена веществ и энергии от предшествующего уровня метаболизма жизненные функции угасают, а текущий уровень метаболизма не в состоянии поддержать последующий. При усилении этой зависимости, наоборот, формируется устойчивая динамика обмена веществ, выводящая организм на оптимальный уровень активности при любых случайных отклонениях от эталонного значения.

Посмотрим далее, как изменится динамика метаболизма в нашей простейшей модели, если увеличить параметр обрат-

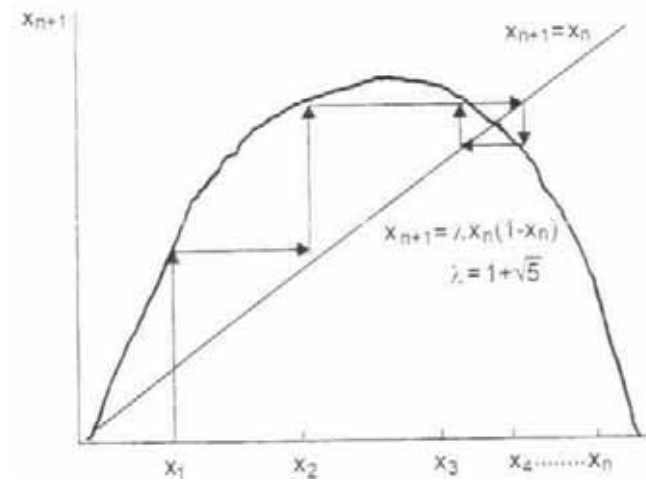


Рис. 2.36. Динамика метаболической активности при параметре обратной связи $\lambda = 1 + (5)^{1/2}$, устойчивые колебания между значениями x_3 и x_4 .

ной связи λ , до величины $1 + (5)^{1/2}$ — удвоенного значения «золотого сечения» (рис. 2.36). Это пример избыточного усиления обратной связи, или перерегулирования, когда метаболическая активность поочередно стремится к некоторым двум крайним величинам в окрестности оптимального значения. Физиологическим примером перерегулирования может служить терморегуляция оболочки тела человека при переохлаждении, когда капилляроспазм в мягких тканях оболочки чередуется с расширением сосудов микроциркуляторного русла с периодом в несколько минут. Вследствие подобного кровоснабжения температура тканей колеблется между двумя значениями.

Приведенные примеры математического моделирования физиологических функций не в полной мере реально и исчерпывающе отражают их механизмы, однако такую черту сложной системы, как скачкообразное *качественное* изменение поведения при *количественном* изменении некоего параметра, приведенные простые модели отражают по существу.

Если усложнить систему и зависимость метаболической активности представить в виде $x_{n+1} = [\lambda \cdot x_n \cdot (1 - x_n)]^2$, то получим при $\lambda = 3,5$ два устойчивых цикла, осциллирующих в окрестностях различных метаболических состояний (рис. 2.37).

На рис. 2.37 представлена математическая модель двух возможных устойчивых состояний метаболической активности с различной интенсивностью x_1 и x_2 . Такая модель может служить иллюстрацией метаболизма при длительном хронич-

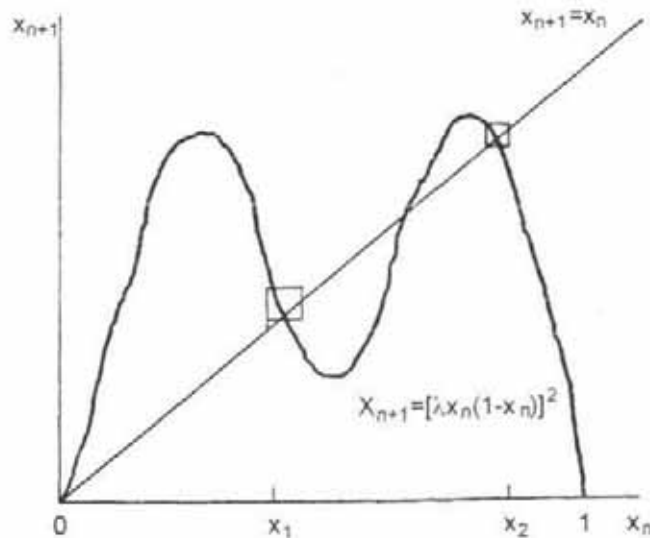


Рис. 2.37. Пример существования двух устойчивых состояний x_1 и x_2 метаболической активности, в окрестности которых возможны осцилляции.

ческом заболевании с напряжением адаптационно-компенсаторных резервов и практически здорового организма. Отметим, что оба состояния существуют при одном и том же параметре λ . Переход из одного («патологического») в другое («здоровое») состояние возможен при внешнем, искусственном и временном повышении метаболической активности. Следовательно, ряд органонеспецифических физических факторов облегчает переход организма на другой оптимальный уровень саморегулируемой метаболической активности. Примечательно, что во многих научно-популярных книгах по медицине утверждается, что больному организму надо только «чуть-чуть помочь, а далее он справится сам». В такой упрощенной идеологии содержится, тем не менее, рациональное зерно.

Продолжая аналогию между реальными механизмами регуляции активности метаболизма и их элементарными моделями, можно объяснить и суть лечебного воздействия низкоинтенсивными физическими факторами, которые не в состоянии даже временно изменить метаболическую активность и «перевести» организм в другой режим активности, но в состоянии изменить параметр обратной связи λ . Рассуждая таким образом, правдоподобной является мысль о слабой зависимости реакции организма от энергии воздействия действующего фактора. Реакция организма при этом в значительной степени не зависит ни от вида энергии (электромагнитная,

механическая, тепловая), ни от интенсивности действующего фактора в достаточно широком диапазоне — до трех-четырех порядков.

В информационном (специфическом) воздействии гораздо важнее физической природы интенсивности *пространственная структура* и *временная организация воздействующего фактора*, например время суток, продолжительность воздействия и его локализация, модуляция или другие спектральные характеристики. Так, по нашим данным, ИК-лазерное излучение, модулированное частотой 1000 и 50 Гц, оказывает соответственно стимулирующее и угнетающее действие на капиллярный кровоток в коже сразу после воздействия, при том что интенсивность инфракрасного лазерного излучения и его продолжительность (доза) на обеих частотах одинаковы.

2.6.3. Самоподобие и симметрия биологических объектов. Фрактальные структуры

Возможности математики для моделирования физиологических процессов многие десятилетия оставались существенно ограниченными, главным образом из-за приблизительного, не строго детерминированного характера биологических процессов. Для построения *точной* модели физиологических процессов математики и физики требовали от биологов точного задания многих условий, которые зависели от ряда внешних факторов и изменялись сложным образом. В результате к концу XX в. среди биофизиков сложилось мнение, что не детерминированный, а *статистический характер* биологических закономерностей обусловлен значительной сложностью живых объектов. Аналогичная картина отмечалась и в физике в начале XX в., когда классическая молекулярно-кинетическая теория газов предусматривала принципиальную детерминированность значений координат и импульсов каждой молекулы, а для упрощения описания системы был избран статистический подход. Исходя из этого, механическое описание всех молекул газа требовало астрономического количества уравнений и механический подход, хотя и был *в принципе* возможен, но практически был неосуществим. Соотношение между детерминизмом и случайностью кардинальным образом изменилось в физике микромира. В начале 20-х годов XX в. вероятностный подход к описанию систем в микромире квантовая механика использовала уже не из практического удобства, а по причине принципиального отсутствия детерминированных координат и импульсов микрочастиц. Материальная микрочастица, при этом *в принципе* не имела точно определенных координат, импульса и траектории.

В последней четверти XX в. в математической физике бурно развивалась динамическая теория хаоса. Теория катастроф, теория канторовых множеств и *фрактальных размерностей* рассматривала хаос как предельный случай усложнения структуры. Математическая теория хаоса сразу же оказалась применима к различным областям естествознания и дала плодотворные результаты в гидродинамике (турбулентное течение), аэродинамике, метеорологии (описание атмосферных вихрей). С начала 80-х годов теория хаоса нашла свое применение и в биологии. Случайный характер биологических закономерностей при этом получил другую интерпретацию. Например, отклонения периодических физиологических процессов от *строгой* периодичности объясняются не влиянием комплекса практически не учитываемых «мешающих» факторов, а внутренним свойством системы, которой принципиально присуще квазипериодическое поведение вне зависимости от внешних возмущений. Количественный учет отклонений от идеальной периодичности, «квазипериодичность», например электрокардиограммы, позволяет получить много клинически значимой диагностической информации. Строго периодическая кардиограмма *абсолютно* без признаков дыхательной аритмии, например, скорее является симптомом патологии, чем идеального здоровья.

Продemonстрируем на простом примере переходы между структурой и хаосом. Рассмотрим знакомую рекуррентную последовательность (в которой последующее значение зависит от предыдущего): $x_{n+1} = \lambda * x_n * (1 - x_n)$. При $\lambda < 1$ значение последовательности стремится к нулю, при $\lambda = 2$ последовательность стремится к некоторому пределу (см. рис. 2.35). при $\lambda = (1 + \sqrt{5})$ последовательность стремится к двум значениям поочередно (см. рис. 2.36). При дальнейшем увеличении λ структура последовательности существенно усложняется, появляются значения, при которых последовательность демонстрирует хаотическое поведение, которое далее снова сменяется упорядоченным решением на некоторых промежуточных (см. рис. 2.37).

Полученный результат нетривиален и интересен тем, что хаотическое поведение оказывается присуще очень простому математическому объекту. То, что сложная, со многими связями система имеет хаотическое поведение, интуитивно ясно, так как, на первый взгляд, в сложной системе именно упорядоченное поведение кажется исключением. Простая физическая система, напротив, подчиняется строго детерминированным законам и кажется, что хаосу в ней не место. Элементарная числовая последовательность в разобранным примере демонстрирует явление, как говорят математики, *маломодового хаоса*. Кроме периодического и хаотического решения, такая модель демонстрирует раздвоение решения при опреде-

ленном значении « λ » — *бифуркацию поведения динамической системы*. В точках бифуркации система особенно чувствительна даже к сверхслабым внешним воздействиям, определяющим ее путь развития. Аналогом точек бифуркации в биологических системах могут служить *критические периоды* эмбриогенеза, когда зародыш особенно чувствителен к слабым, в том числе тератогенным, воздействиям.

Некоторые парадоксы числовых последовательностей не исчерпываются стремлением к монотонному, периодическому и хаотическому решению. Для объяснения результатов отображений числовых последовательностей требуется введение дробной, или *фрактальной*, размерности. Размерность, казалось бы, может быть только целочисленной: линия одномерна, плоская фигура двумерна, объемная — трехмерна. Длина линии измеряется длиной единичного отрезка, объемную фигуру можно измерить емкостью единичного куба, однако при некоторых видах отображения отрезка часть размерности можно «потерять».

Возьмем отрезок единичной длины, разделим его на 3 равные части и выбросим середину. С двумя оставшимися третями поступим аналогичным образом, и далее будем повторять процедуру сколько угодно долго. Очевидно, при бесконечном делении отрезка длина оставшейся части будет стремиться к нулю:



Далее посмотрим на задачу следующим образом. Сначала выбросим 1/3 длины отрезка, на следующем этапе — 1/6, потом — 1/12 и т.д. Сумма геометрической прогрессии — общей длины «выброшенных» отрезков — будет $13 / (1 - 1/2) = 2/3$. Оказалось, длина «выброшенной» части составляет 2/3, а длина того, что осталось, стремится к нулю. Куда пропала 1/3 длины? Для объяснения этого парадокса и пришлось ввести понятие фрактальной размерности отрезка при рассмотренном выше преобразовании. Фрактальные преобразования обладают свойством подобия различных уровней масштаба: на каком бы порядковом номере очередного «выбрасывания» середины отрезка мы ни остановились, *картина остается подобной* и при увеличении, и при уменьшении порядковых номеров преобразований.

Самые простые примеры числовых последовательностей демонстрируют удивительные явления, имеющие отношение не только к биологии и медицине, но и философии в целом: внутреннего единства порядка и хаоса, самоподобия различных масштабов структуры при нарушении размерности. В природе имеется множество примеров, где материальные объекты обладают тем же свойством самоподобия, что и ма-

тематические преобразования с дробно-линейной размерностью. Например, изрезанность береговой линии фиорда имеет *почти* одинаковый рисунок на картах различного масштаба. Активность физиологических функций нашего организма сформирована в ритмы с частотой сокращения сердца, дыхания, метаболической активностью с 15–17-минутными колебаниями уровня инсулина (глюкагона и других гормонов и ферментов) в крови, суточными колебаниями гормонов, месячными биоритмами («критическими днями») и т.д.

От математического понятия фрактальных преобразований в современное естествознание прочно вошло понятие *фрактал* — самоподобной, с признаками масштабной симметрии структуры в пространстве и времени. Для фрактальных преобразований и возникающих вследствие этих преобразований биологических структур характерны следующие свойства:

- *самоподобие (автомодельность)* — на любом уровне организации масштаба фрактальная структура подобна, но не всегда идентична сама себе; фрактал аналогичен картинам П. Филонова при рассмотрении их на расстоянии и вблизи в увеличительное стекло;
- *устойчивость* — изменение начальных условий при фрактальном преобразовании всегда приведет к одному и тому же результату через достаточно продолжительный промежуток времени. Простейший пример устойчивости — автоколебания в технических и биологических системах. Любые возмущения автоколебательной системы (генератора незатухающих колебаний или сердечного водителя ритма) уже через промежуток, равный нескольким периодам, нивелируются и автоколебания происходят с прежней частотой и амплитудой;
- *чувствительность* фрактальной структуры к сверхслабым возмущениям в окрестности *особых точек* — в точках бифуркации, которые показаны на рис. 2.38.

В *особых точках*, где решение последовательности раздваивается, самые незначительные изменения начальных условий приведут к какому-либо одному из двух возможных решений. В окрестности особых точек фрактальные структуры теряют присущую им устойчивость. Например, воздействие на кристалл в центре кристаллизации способно его разрушить при значительно более слабом механическом воздействии, чем в любой другой точке.

Различие и сходство порядка и хаоса можно рассмотреть и с точки зрения *симметрии*: порядок асимметричен (допускает ограниченное количество сохраняющих себя преобразований), а хаос абсолютно симметричен — любые преобразования хаоса переводят его в хаос! Наличие симметрии в объекте

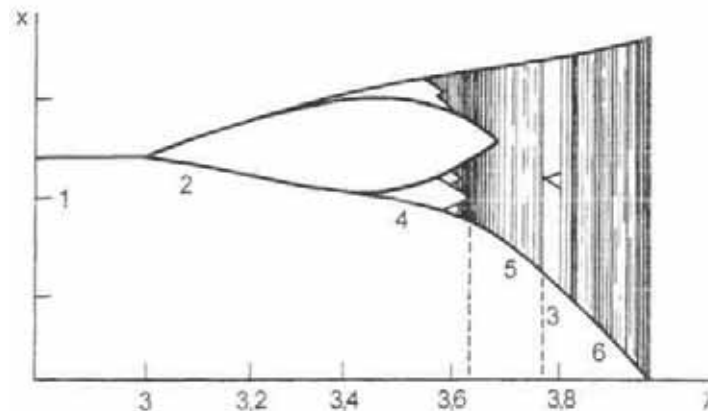


Рис. 2.38. Бифуркации простейшего фрактального преобразования.

всегда позволяет восстановить свойство целого по его части. Решение симметричной задачи всегда обладает рассмотренным выше свойством самоподобия — *автомодельностью*. Органически присущие биологическому объекту признаки хаотического поведения, а следовательно, и симметрии, позволяют восстановить ряд свойств целого по его части. Ведущий элемент орнамента несет всю информацию о целой картине, отдельный кристаллик подобен целой кристаллической друзе. Состояние целого организма также неизбежно отражается на частной функции, и наоборот, состояние отдельных органов и систем несет информацию о функциональном состоянии всего организма.

Фрактальные структуры, отчасти благодаря своей избыточности и нерегулярности, являются устойчивыми системами и хорошо противостоят повреждениям. Например, сердце, несмотря на значительные повреждения одного из ключевых элементов проводящей системы — ножек пучка Гиса, способно продолжать работу при относительно небольшой механической дисфункции.

На рис. 2.39 представлено распределение во времени с различным масштабом («разверткой») флюктуаций сердечного ритма здорового человека, регистрация которого проводилась в нескольких временных масштабах для интервалов 3.30 и 300 мин.

Если проанализировать поведение кривой на интервале в несколько часов (верхний график), то на диаграмме можно найти флюктуации, диапазон и последовательность которых похожи на соответствующие характеристики среднего графика, охватывающего более короткий интервал времени. За еще более мелкий временной период (несколько минут — нижний график) можно обнаружить еще более быстрые флюктуации,

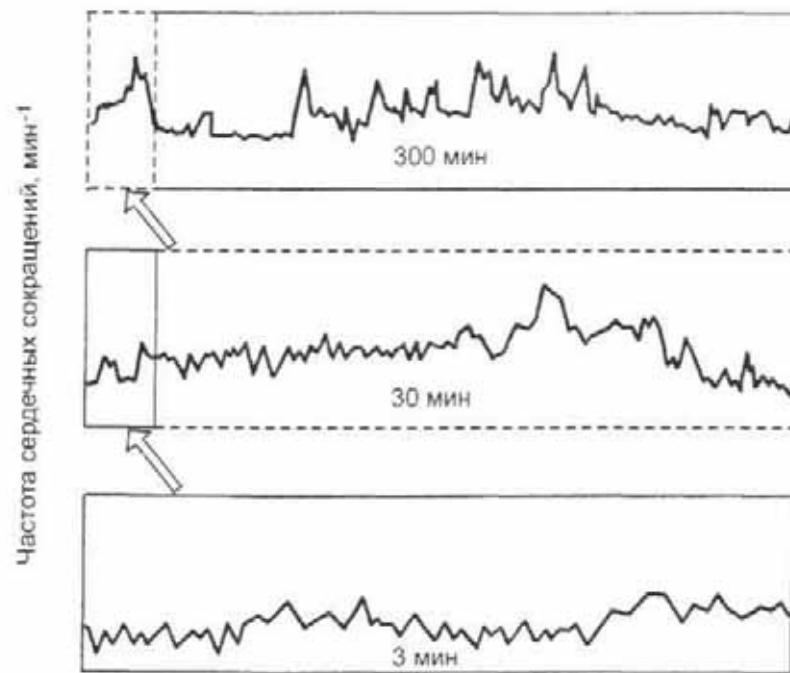


Рис. 2.39. Распределение во времени сердечного ритма здорового человека.

которые опять-таки напоминают флуктуации на верхних графиках. Таким образом, мы видим, что флуктуации ритма в различных масштабах времени выглядят самоподобными точно так же, как ветви геометрического фрактала самой сердечно-сосудистой системы. Это наблюдение свидетельствует о том, что механизм, управляющий сердечным ритмом, по сути своей должен быть хаотическим. Другими словами, частота сердечных сокращений, вместо того чтобы стремиться к гомеостатической стабильной величине, может претерпевать значительные колебания даже в отсутствие флуктуации во внешних стимулах.

Следовательно, в организме человека наряду с хорошо изученной нейроэндокринной системой действует еще одна информационно-управляющая система с центральным водителем ритма, реализующая частотный принцип системной регуляции, основное назначение которой состоит в поддержании и балансировке биоритмологической активности иерархически связанных функциональных систем организма (рис. 2.40).

Сущностная (не механическая) связь структур фракталов различного масштаба позволяет воздействовать на всю систему, непосредственно влияя только на один уровень организа-

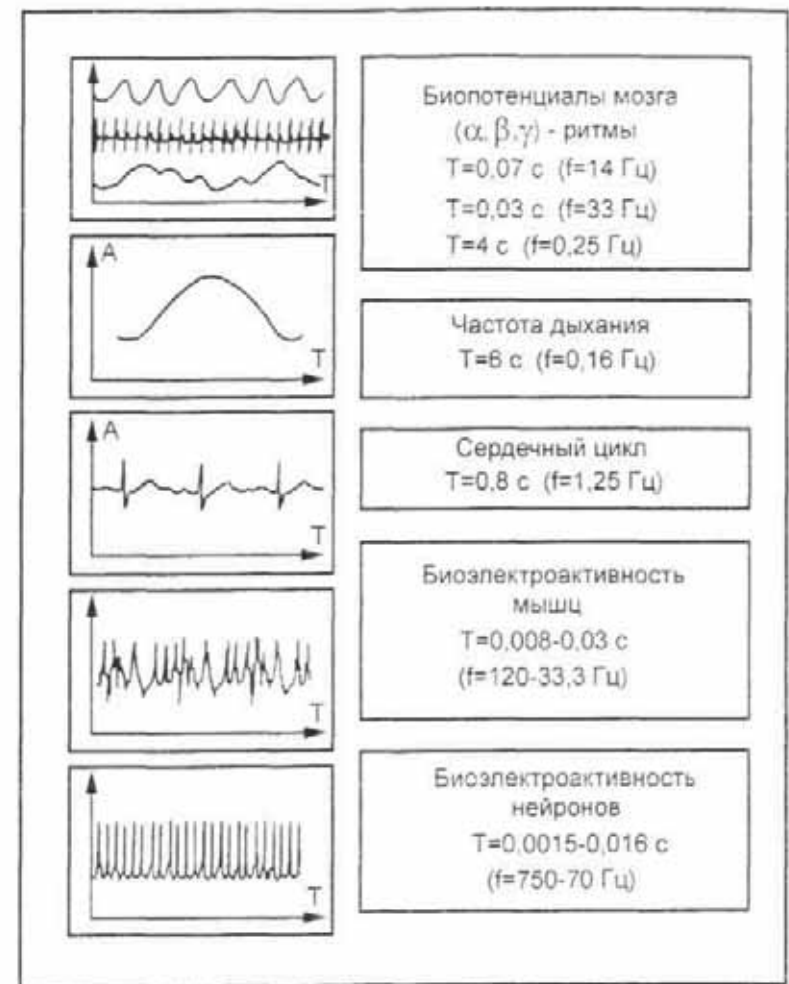


Рис. 2.40. Иерархическая система основных ритмов биоэлектрической активности человека.

ции. Так, при продолжительности воздействия лечебных физических факторов от нескольких до десятков минут терапевтический эффект проявляется во влиянии на физиологические процессы, организованные в циркадианные ритмы. Курс лечения, проводимый с суточной либо кратной суточной периодичностью процедур, имеет значительно большую клиническую эффективность и более длительно сохраняющийся лечебный эффект по сравнению с курсом, где время каждой процедуры выбрано случайно и совершенно не привязано ко времени суток.

Одно из самых привлекательных для клинической медицины свойств фрактальных структур в живой природе — чувствительность к низкоинтенсивным воздействиям в особых точках. Согласованное с внутренними ритмами организма слабое воздействие порой бывает более эффективно, чем высокоинтенсивное, но не согласованное. Количество энергии, поглощенной тканями организма при одной процедуре лазеротерапии, обычно не превышает 0,5—2,5 Дж, но лечебный эффект значительно выше, чем при облучении лампой-соллюкс, обеспечивающей поглощение тканями порядка 10 кДж энергии.

Кроме высокой клинической эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения, различными и даже противоположными реакциями характеризуется локальное низкоинтенсивное красное и инфракрасное лазерное облучение с длинами волн 632, 650 и 890 нм, так как при одинаковой интенсивности излучения отдельные его кванты несут различную энергию.

Следовательно, к определенной частоте электромагнитного излучения организм особенно чувствителен даже при малых энергиях.

Объем книги, а также уровень математической подготовки врачей не позволяет в полной мере продемонстрировать возможности математики в областях, которые еще четверть века назад казались далекими от формализации и были преимущественно описательными. Сейчас математика количественно описывает явления, интуитивно и образно предсказанные поэтом В.Я. Брюсовым:

Быть может, эти электроны —
Миры, где пять материков.
Искусства, знания, войны, троны
И память сорока веков!
Еще, быть может, каждый атом —
Вселенная, где сто планет;
Там все, что здесь, в объеме сжатом.
Но также то, чего здесь нет.

Невозможность охватить человеческим мышлением всю сложность Вселенной в целом заставляла искать пути упрощения. Наличие симметрии в природе породило у древних китайцев и греков учение о единстве макрокосма (Вселенной) и микрокосма (Человека). Свойство самоподобия биологических структур позволяет нам надеяться, что, несмотря на огромную сложность человеческого организма, интимные механизмы развития фатальных на сегодняшний день болезней, секреты здоровья и долголетия будут открыты в ближайшие годы и десятилетия.

ТЕСТЫ

1. Отрицательную обратную связь в организме можно проиллюстрировать следующим примером:
 - А. Регуляцией концентрации гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.
 - Б. Развитием порочного круга при воспалении и гипоксии.
 - В. Формированием отрицательного потенциала на мембране нервного и мышечного волокна.
2. Ошибка регулирования — это:
 - А. Разность значений выходного и входного сигналов.
 - Б. Разность значения уставки и сигнала обратной связи.
 - В. Отношение выходного сигнала к сигналу обратной связи.
3. Для графического решения разностных уравнений с помощью лестницы Ламеррея необходимо построить:
 - А. Биссектрису угла первого координатного квадранта между осями x_n и x_{n+1} .
 - Б. Параболу $x_{n+1}(1 - x_n)$, где x_n — абсцисса, x_{n+1} — ордината.
 - В. Прямоугольный треугольник $x_{n+1}^2 + x_n^2 = l^2$ на осях первого координатного квадранта.
4. Решение уравнения $x_{n+1} = \lambda^* x_n^*(1 - x_n)$ является:
 - А. Возрастающей функцией.
 - Б. Убывающей функцией.
 - В. Осциллирующей функцией.
 - Г. Характер решения зависит от значения параметра λ .
 - Д. Решением данного уравнения является ряд случайных чисел.
5. Для фрактальной математической модели физиологического процесса характерны:
 - А. Вероятностный характер решения вследствие сложности системы и практическая невозможность точного учета всех ее параметров.
 - Б. Жесткий детерминизм и четкие причинно-следственные связи.
 - В. Самоподобие (автомодельность) и независимость решения от начальных условий.

Ответы: 1 - А; 2 - Б; 3 - А; 4 - Г; 5 - В.

БИОФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛЕЧЕБНОГО ДЕЙСТВИЯ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Действие физических факторов на организм осуществляется посредством передачи энергии в той или иной форме. В зависимости от ее количества, вида и пространственно-временного распределения в организме могут развиваться два пути ее воздействия. Первый из них — неспецифический — происходит при воздействии высокоинтенсивных факторов, удельное количество энергии которых превосходит метаболическую теплопродукцию человека, которая для различных органов составляет 6,7—1,3 Вт/кг. Физический фактор в этом случае вызывает тривиальный нагрев поверхностных или глубоких тканей, который приводит к расширению сосудов (гиперемии) и увеличению скорости ферментативных реакций в 1,1 раза при повышении температуры на 1 °С (по правилу Вант-Гоффа).

Второй путь взаимодействия — *поглощение энергии* — определяет специфические реакции организма (закон Гротгуса—Дрейпера) и реализуется при воздействии на различные органы и ткани, мембраны клеток которых обладают специфическими структурами (рецепторами, белками, ионными каналами и пр.), преобразующими энергию фактора в различные формы биологической активности. При этом удельная энергия реакции организма превышает начальную энергию фактора (кооперативный ответ).

Клиницист или физиолог при объяснении механизмов действия факторов низкой интенсивности часто ограничивается предположениями, что их биологические и лечебные эффекты развиваются *по рефлекторному механизму*. Даже расширив это частное понятие до понятия *информационно-регуляторных* механизмов, мы не прибавим ясности в понимание физико-химических основ действия физических факторов низкой интенсивности.

Влияние физических факторов низкой интенсивности едва ли способно *непосредственно* изменить функцию органов и тканей, тем более в области, куда энергия фактора практически не проникает. Влияние на нервные и гуморальные механизмы регуляции функций органов и систем, приводящее к

метаболическому «отклику», энергия которого превышает энергию фактора. — самый приемлемый механизм влияния факторов низкой интенсивности. Переходя далее к их молекулярным механизмам, мы будем иметь в виду, что на макроуровне они реализуются на звеньях нервной и гуморальной регуляции висцеральных функций.

В рамках изложенных выше элементов термодинамики уточним понятие воздействия *низкой (нетепловой)* интенсивности. Тепловое воздействие на *отдельную молекулу* должно быть соизмеримо с величиной энергии теплового движения, равной kT (k — постоянная Больцмана, T — абсолютная температура), которая при температуре 37 °С составляет всего 0,026 эВ (электрон-вольт — внесистемная единица энергии, равная $1,6 \cdot 10^{-19}$ Дж). Таким образом, поглощение молекулой фотона с энергией 2,6 эВ (синий свет) вызывает ее «нагрев» до 30 000 °С! Однако если интенсивность освещения мала, то фотоны поглощает одна молекула из миллионов и *средняя прибавка энергии на каждую молекулу* получается намного меньше kT . Несмотря на высокую по сравнению с тепловой энергией энергию отдельных квантов, общее воздействие оказывается нетепловым. Тем не менее после приведенного примера очевидна некоторая условность термина «нетепловая интенсивность» для отдельно взятой молекулы.

С другой стороны, при тепловой интенсивности УВЧ-излучения тепловая энергия всех молекул в области воздействия повышается примерно на 1 % от kT (до 3 °С), но энергия *отдельного кванта* радиоизлучения частотой 40 МГц ничтожна, всего 0,00000016 эВ. Таким образом, тепловое воздействие при УВЧ-облучении достигается поглощением *каждой молекулой многих тысяч квантов радиоизлучения*.

Количественной мерой энергии воздействия физического фактора на организм служит *поглощенная доза*. Для электромагнитного излучения доза определяется произведением *интенсивности*, или плотности потока энергии, на облучаемую площадь и время экспозиции фактора: $D = I \cdot S \cdot t$, где I — интенсивность, измеряемая в Вт/м², S — площадь, измеряемая в м², t — время в секундах. Доза измеряется в единицах СИ — джоулях (Дж). При локальном воздействии удобно пользоваться не величиной интенсивности, а просто *мощностью* излучения $W = I \cdot S$, измеряемой в ваттах (Вт). Расчет дозы излучения проводится в соответствии с *законом Бунзена, согласно которому степень поглощения энергии пропорциональна произведению мощности излучения на время воздействия*:

$$D = W \cdot t. \quad [3.1]$$

3.1. Воздействие электромагнитных полей и излучений на организм

Под действием ЭМП радиочастотного диапазона в различных тканях и средах организма происходит направленное перемещение заряженных частиц ионов, а также перераспределение электрических зарядов и формирование объемного дипольного момента (*поляризация тканей*). Упорядоченное и направленное движение ионов в тканях создает в них *ток проводимости*. Индивидуальные процессы частотнозависимой поляризации субклеточных структур и клеток, а также колебательного смещения диполей воды и биологических макромолекул во внешнем ЭМП формируют *ток смещения*, плотность которого равна:

$$J_{\text{см}} = \epsilon \epsilon_0 dE/dt,$$

где ϵ_0 — диэлектрическая проницаемость вакуума, ϵ — относительная диэлектрическая проницаемость тканей, dE/dt — скорость изменения электрического поля.

Для количественной оценки эффектов взаимодействующего с организмом низкочастотного электрического тока проводимости используют величину его плотности $j_{\text{пр}}$ — отношение силы тока к площади его воздействия (А/м²), которое в соответствии с первым материальным уравнением Максвелла составляет $j_{\text{пр}} = \lambda * E$, где λ — удельная электропроводность тканей, а E — напряженность электрического поля. Для оценки воздействия высокочастотных электромагнитных колебаний наряду с интенсивностью (плотностью потока энергии, ППЭ) используют специфический показатель поглощения SAR (Specific Absorption Rate) — мощность электромагнитных волн, поглощенную единицей массы (объема) тела за единицу времени (Вт/кг или Вт/м³). При оценке биологических эффектов высокочастотных ЭМП следует также учитывать разнородность (гетерогенность) электрических характеристик тканей, составляющих конкретный орган. Для различных тканей граница теплового эффекта высокочастотных ЭМП составляет 0,28—1,5 Вт/кг.

Постоянные электрические поля вызывают однонаправленные движения ионов к полюсам. При этом происходит также смещение электронных облаков атомов и молекул (*электронная поляризация*, рис. 3.1, а) или ориентация дипольных молекул (*ориентационное смещение*, рис. 3.1, б). В результате перераспределяется содержание ионов в компартментах различных тканей. За счет движения связанных ионов возможно и вращательное смещение клеток в ЭП.

Под действием приложенного к тканям внешнего электрического поля в них возникают *токи проводимости и смещения*.

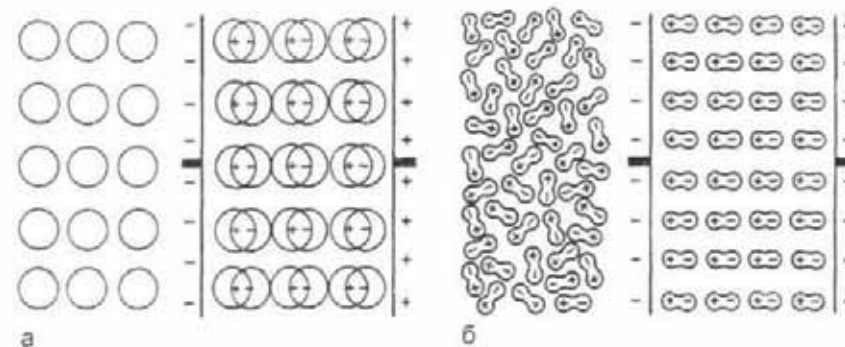


Рис. 3.1. Поляризация биологических молекул в постоянном электрическом поле.

а — электронная поляризация неполярных биологических молекул; б — ориентационное смещение полярных (дипольных) биологических молекул.

При этом положительно заряженные частицы (катионы) движутся по направлению к отрицательному полюсу (катоде), а отрицательно заряженные (анионы) — к положительному (аноду) (рис. 3.2, а). Наряду с перемещением ионов электрический ток изменяет проницаемость мембран возбудимых тканей и увеличивает пассивный транспорт крупных белковых молекул (амфолитов) и других веществ (явление электродиффузии). Под действием электрического поля в тканях возникает также разнонаправленное движение молекул свободной и связанной в гидратных оболочках ионов (главным образом, Na^+ , K^+ , Cl^-) воды. Поскольку количество молекул воды в гидратных оболочках катионов больше, чем у анионов (рис. 3.2, б), то гидратация тканей под катодом увеличивается, а под анодом — уменьшается (*электроосмос*).

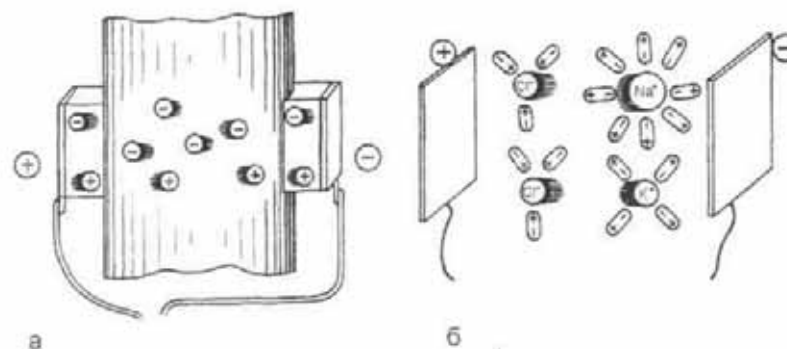


Рис. 3.2. Перемещение ионов в тканях в постоянном электрическом поле (а) и электроосмос (б).

В организме зарегистрированы также изменения ориентации клеток и их компартментов в электростатических полях напряженностью 100—500 В/м — *гальванотаксис*. В отличие от пассивного перемещения заряженных частиц (электрофореза) гальванотаксис — активный биологический процесс со значительным латентным периодом, характерный для гранулоцитов крови, фибробластов, остеобластов и нейронов.

Наряду с гальванотаксисом клеткам нервной ткани присущ *гальванотропизм*, который проявляется в направлении роста дендритов и перемещении органелл нейронов к катоду в электростатическом поле напряженностью 0,1—1 кВ/м. Эти свойства используют в травматологии и неврологии для стимуляции репаративной регенерации.

Переменные электромагнитные поля вызывают разнонаправленные маятникообразные движения ионов и колебательные смещения дипольных молекул, поляризация которых пропорциональна электрической напряженности поля, а также зависит от его частоты и линейных размеров биологических молекул.

Биологические эффекты ЭМП низкой частоты ($f < 10^5$ Гц) обусловлены током проводимости, основными носителями которого являются ионы, однако плотность тока в тканях при наведении в них внешнего ЭМП ничтожно мала и не превышает $2,3 \cdot 10^{-3}$ А/м² в интерстиции и 10^{-6} А/м² в плазмолемме. При подведении к поверхности тела ЭМП с помощью электродов-антенн (металлических проводников с высокой удельной электропроводностью) в теле человека возникают значительные токи проводимости, способные вызвать изменение функциональных свойств нервной и мышечной тканей организма, клетки которых обладают возбудимыми мембранами.

Пороговое значение тока проводимости, вызывающее возбуждение нервной и мышечной тканей, определяется частотой воздействующего ЭМП. С ее увеличением пороговая величина тока нарастает, и, начиная с частоты $3 \cdot 10^3$ Гц, при приложении переменного тока к коже человека возбуждения его нервов и мышц *не возникает*. Не происходит и заметного нагрева тканей в силу малого поглощения электромагнитной энергии в низкочастотном диапазоне, так как выделяемое тепло существенно меньше метаболической теплопродукции организма (0,7—1,3 Вт/кг) и не превышает мощности рассеяния тепловой энергии биологическими тканями.

Электромагнитные излучения *высокой частоты* вызывают в организме, помимо токов проводимости, значительные токи смещения. Последние определяют преобразование электромагнитной энергии в тепловую, в основном за счет колебательно-вращательного смещения ориентирующихся во внешнем ЭМП биологических макромолекул и диполей воды. Физиологические механизмы теплоотдачи организма (тепло-

проводность, конвекция, испарение и излучение) не компенсируют возникающую в высокочастотном диапазоне теплопродукцию, в результате чего происходит нагревание облучаемых тканей организма. В частотном диапазоне 10^6 — $2 \cdot 10^7$ Гц как ток проводимости, так и ток смещения способны вызывать гипертермию. В частотном диапазоне ЭМП, превышающем $2 \cdot 10^7$ Гц, напротив, ведущую роль в нагревании тканей играет активная составляющая тока смещения.

В тканях с высоким содержанием воды длина электромагнитных волн уменьшается в 6,5—8,5 раза по сравнению с воздухом. В тканях с низким содержанием воды указанные закономерности выражены существенно меньше и длина волны уменьшается в 2—2,5 раза. Таким образом, на частотах ЭМП выше $3 \cdot 10^8$ Гц длина волны электромагнитного излучения меньше размеров тела человека, что обуславливает возможность только *локального* воздействия электромагнитных излучений сверхвысокой частоты на организм больного.

В силу высокой диэлектрической проницаемости тканей с большим содержанием воды коэффициент поглощения энергии электромагнитных волн в них в 60 раз выше, а проникающая способность в 10 раз меньше, чем в тканях с малым содержанием воды в областях α - и β -дисперсии диэлектрической проницаемости.

При помещении в *постоянное магнитное поле* тканей организма входящие в их состав надмолекулярные жидкокристаллические структуры ориентируются относительно вектора магнитной индукции. В результате такого ориентационного смещения формируются собственные магнитные поля надмолекулярных комплексов, направленные в соответствии с правилом Ленца против внешнего магнитного поля и ослабляющие его. Такой диамагнитный эффект наиболее выражен в фосфолипидных компонентах биологических мембран. Вследствие этого в них возникает собственный механический вращающий момент, и они способны перемешаться в мембранах и цитозоле, но в силу выраженной вязкости цитоплазмы и компартментализации клеток амплитуда таких перемещений не может быть значительной.

Сегодня большинство авторов при рассмотрении механизмов взаимодействия переменного магнитного поля с организмом считают ведущим действующим фактором *вихревое электрическое поле*, возникающее вследствие электромагнитной индукции. Векторы напряженности электрических полей, индуцируемых в биологических тканях переменными магнитными полями, всегда направлены перпендикулярно векторам магнитной индукции, а их силовые линии имеют форму замкнутых витков вихрей. Напряженность вихревых электрических полей, индуцированных магнитными полями, используемыми в физиотерапии, достигает 50 В/м. Электрические

поля такой напряженности способны вызвать перемещение заряженных частиц через мембрану, что существенно изменяет их поляризацию и активирует биофизические и биохимические процессы в различных тканях организма. За счет перераспределения зарядов вихревые токи могут вызывать электрохимические эффекты.

Плотность распределения индуцированного электрического поля, определяемая топографией его силовых линий (касательные к которым определяют направление вектора E в каждой точке организма), пропорциональна напряженности магнитного поля и зависит от направления вектора магнитной индукции. На результирующую картину индуцируемого электрического поля в организме оказывают влияние и потенциальные электрические поля, возникающие в результате взаимодействия заряженных частиц с вихревыми электрическими полями на границах раздела проводящих и слабопроводящих тканей.

Указанные особенности приводят к изменению жидкокристаллического состояния фосфолипидных компонентов биологических мембран, снижению электрокинетического (ζ -дзета-) потенциала и индукции фазовых гель-золь переходов в цитоплазме. Таким образом, переменные магнитные поля способны модулировать физико-химические свойства, а также метаболическую и ферментативную активность клеток и тканей организма. С повышением частоты магнитного поля возникающие вихревые токи эффективно поглощаются проводящими тканями, что может вызвать их значительный нагрев. Вместе с тем магнитные поля с градиентом $1-1,5$ Тл/мм способны на 70–80 % снижать вероятность инициации потенциалов действия нейрона.

Вокруг распространяющихся в тканях токов формируются *магнитные поля*. Максимальная величина магнитной индукции в тканях с высокой электропроводностью, находящихся в переменном ЭМП, не превышает 10^{-10} Тл в интерстиции и 10^{-13} Тл в плазмолемме. Анализ величин магнитной индукции позволяет заключить, что такие поля не могут эффективно взаимодействовать с биологическими молекулами различных тканей организма и их влиянием можно пренебречь.

Эмпирически установлено, что мягким противовоспалительным, противоотечным и седативным эффектом обладает постоянное, низкочастотное и импульсное магнитное поле, однако вследствие *диамагнитности* энергия взаимодействия биологических молекул с магнитными полями с индукцией порядка 10 мТл в десятки тысяч раз меньше, чем энергия теплового движения кТ. Маловероятно поэтому, чтобы ориентационные и жидкокристаллические процессы в таких магнитных полях привели к заметным биологическим последствиям.

Правдоподобным и привлекательным механизмом для объяснения возможных биологических и лечебных эффектов магнитного поля является магниточувствительный процесс рекомбинации свободных радикалов в биологических тканях. Это *механизм переключения*, обусловленный наличием сверхтонкого взаимодействия собственных магнитных моментов электронов со спинами ядер (например, протонов) реагирующих молекул. Теоретически доказано, что скорости реакции с участием радикальной пары могут существенно (на десятки процентов) изменяться в магнитных полях с индукцией всего 1–50 мТл. Происходит это из-за того, что в отсутствие влияния внешнего поля, когда все спиновые состояния изоэнергетичны, благодаря взаимодействию магнитных моментов протонов и неспаренных электронных радикалов постоянно происходят синглет-триплетные и триплет-триплетные переходы между S -состоянием и *тремя возможными T -состояниями*: T_+ ; T_0 ; T_- . Индексы характеризуют проекцию суммарного электронного спина радикальной пары, равную соответственно +1; 0; -1.

Во внешнем магнитном поле, превышающем локальные магнитные поля ядер, энергетические уровни T_+ и T_- расщепляются (эффект Зеемана) и переходы $S \rightarrow T_+$ и $S \rightarrow T_-$ становятся менее вероятными из-за сдвига энергетических уровней. В предельном случае в магнитном поле частота синглет-триплетных переходов может снизиться в три раза. Заметное влияние магнитного поля на систему будет возможно, однако, только тогда, когда спиновая подсистема радикальной пары за время своей жизни τ не успевает прийти к тепловому равновесию. В случае теплового равновесия вероятность реализации сдвига реакции определяется множителем $\exp(-\mu_B B/kT)$, где μ_B — собственный магнитный момент электрона, B — индукция магнитного поля, kT — энергия теплового движения. В полях с индукцией в десятки миллитесла (мТ) влияние магнитного поля будет пренебрежимо малым.

Ситуация качественно изменяется, если время жизни радикальной пары τ меньше времени прихода возмущенной спиновой подсистемы к тепловому равновесию T_1 , т.е. $\tau < T_1$. На время релаксации спиновой подсистемы к тепловому равновесию существенное влияние оказывает структура воды. Поскольку переносчиками неспаренных электронов зачастую бывают молекулы, локализованные в мембране, а структура примембранной воды может быть высокоупорядоченная, то влияние магнитного поля на активность ферментов-парамагнетиков в опытах *in vivo* и *in vitro* может существенно различаться. Например, окружение структурированной воды увеличивает время прихода спиновой подсистемы T_1 к тепловому равновесию. Спин-решеточная релаксация с ростом тем-

пературы в воде растёт, и в примембранной воде время T_1 также увеличивается.

Магнитное поле снижает частоту синглет-триплетных переходов вследствие расщепления вырожденного триплетного уровня на три подуровня с различной энергией. Основные антиоксидантные ферменты — супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза — более активны в синглетном состоянии, и снижение частоты синглет-триплетных переходов повышает активность эндогенных антиоксидантных систем организма, вследствие чего возможно объяснение механизмов действия постоянного либо низкочастотного переменного и импульсного магнитного поля через его влияние на переходы электронов и свободнорадикальные реакции. Лазерное излучение стимулирует тканевое дыхание и в качестве побочного эффекта избыточный синтез активных форм кислорода. Магнитное поле при этом выступает фактором активации ферментов антиоксидантной защиты.

При анализе механизмов лечебных эффектов магнитотерапии следует учитывать, что уровень энергии магнитного взаимодействия ионов и биологических молекул (10^{-24} Дж) на три порядка ниже энергии их разупорядочивающего теплового движения кТ (10^{-21} Дж) («феномен кТ») и явно недостаточен для изменения их ориентации в пространстве. Существующие линейные модели не могут объяснить этот «энергетический» парадокс. В связи с этим трудно прогнозировать специфичность и значимость лечебных эффектов низкочастотной магнитотерапии, что подтверждают и противоречивые клинические наблюдения.

В последнее десятилетие предложены иные, нелинейные модели взаимодействия слабых магнитных полей с биологическими системами, в которых непосредственной «мишенью» избирательного воздействия слабых магнитных полей являются катионы. Например, модель «циклотронного резонанса» предполагает, что движение ионов по спиральной траектории ускоряется на циклотронных частотах, определяемых взаимодействием параллельной составляющей постоянного и переменного магнитных полей, причем последнее обеспечивает избирательное поглощение электромагнитной энергии и повышает скорость перемещения ионов по каналам в биологических мембранах.

Последующий анализ показал, что увеличения вероятности перемещения катионов через биомембрану можно достичь и без внешней «накачки» энергии в α -протеиновый комплекс ионного канала, а путем периодического изменения кинетической энергии движущихся по нему катионов. Такая модель «ионного параметрического резонанса» (ИПР) предполагает, что первичным звеном в цепи кооперативных реакций биологических систем является ион Ca^{2+} , специфич-

чески связанный с Ca^{2+} -связывающими центрами протеинов и являющийся мессенджером действия различных стимулов на метаболизм клеток, а также другие катионы, способные модулировать кинетику ферментативных реакций метаболизма клеток.

Модель ИПР основана на воздействии параллельно направленных постоянной B_{dc} и переменной B_{ac} , которые являются компонентами результирующего вектора индукции магнитного поля B . ИПР может наблюдаться при амплитуде переменного магнитного поля, сопоставимой с индукцией постоянного магнитного поля Земли (40...70 мкТл). Частота переменного магнитного поля, вызывающего ИПР, определяется формулой Борна:

$$f_p = \frac{1}{n} \cdot \frac{B_{dc}}{2\pi} \cdot \frac{q}{m}$$

где f_p — резонансная частота переменной компоненты поля, Гц; q — заряд иона, Кл; m — масса иона, кг; B_{dc} — величина индукции постоянного поля Земли, Тл (30—50 мкТл); n — валентность иона (целое число, равное 1, 2, 3 ...).

В зависимости от параметров магнитного поля, отвечающих условиям ИПР различных ионов, представляется возможным модулировать связанную с подвижностью (согласно электродиффузионному уравнению Нернста—Планка) плотность потока катионов через биомембраны и вероятность их распределения между липидной и водной фазами, рассчитываемую по формуле Борна.

Параметрический резонанс ионов способен привести систему «ионный канал — ион» в неустойчивое состояние и усилить флюктуации ионов малой амплитуды, неизбежные в такой колебательной системе, какой является живая клетка, в которой всегда имеются структуры с соответствующей внешнему магнитному полю частотой собственных колебаний и синхронные с его фазой. Такими структурами могут быть катионы кальция, прямо или косвенно участвующие в реализации надежно зарегистрированных лечебных эффектов. В этих условиях низкоинтенсивное магнитное поле усиливает амплитуду колебаний и перемещений таких структур, что является основой генерализованных кооперативных реакций, составляющих суть «информационного» воздействия.

Представления о квантах теплового движения, равных кТ, имеют смысл для систем, находящихся недалеко от статистического равновесия. Известно, что метаболизм живых тканей составляет совокупность преимущественно неравновесных процессов. Если время воздействия магнитного поля больше характерного времени релаксации составляющих его биомолекул, квант поля вызывает большое относительное изменение энергии некоторых степеней свободы биомолекул, кото-

рое существенно превышает кТ. В этом случае сравнение выделяющейся свободной энергии с кТ при поглощении квантов магнитного поля теряет смысл. При таких условиях лечебные эффекты магнитного поля (МП) могут быть обусловлены интерференцией угловых квантовых состояний ионов и вращательных состояний молекул в белковых спиральных ионных каналах. Устойчивость интерференционной картины по отношению к тепловым колебаниям среды обусловлена особенностями их взаимодействия с угловыми и вращательными состояниями.

3.2. Воздействие оптического излучения на организм

Взаимодействие электромагнитных волн оптического диапазона с биологическими объектами проявляется как в волновых, так и в квантовых эффектах, вероятность формирования которых изменяется в зависимости от длины волны. При оценке особенностей лечебного действия ЭМП оптического диапазона наряду с такими закономерностями его волнового распространения, как отражение, рассеяние и поглощение, необходимо также учитывать корпускулярные эффекты — фотохимический, фотоэлектрический, фотолитический и др.

В механизме фотобиологического действия ЭМП оптического диапазона определяющим является поглощение энергии световых квантов атомами и молекулами биологических тканей (*закон Гротгуса—Дрейпера*), в результате которого образуются электронно-возбужденные состояния молекул с переносом энергии кванта (внутренний фотоэффект) и происходит электролитическая диссоциация и ионизация биологических **молекул**. Характер первичных фотобиологических реакций определяется энергией квантов оптического излучения. В инфракрасной области энергии фотонов $[(1,6—2,4) \cdot 10^{-19} \text{ Дж}]$ достаточно только для увеличения энергии колебательных процессов биологических молекул. Видимое излучение, энергия фотонов которого составляет $(3,2—6,4) \cdot 10^{-19} \text{ Дж}$, способно вызывать их электронное возбуждение и фотолитическую диссоциацию. Наконец, кванты ультрафиолетового излучения с энергией $(6,4—9,6) \cdot 10^{-19} \text{ Дж}$ вызывают ионизацию молекул и разрушение водородных связей (рис. 3.3).

На следующем этапе энергия оптического излучения трансформируется в тепло или образуются первичные фотопродукты, выступающие пусковым механизмом фотобиологических процессов. Первый тип энергетических превращений присущ в большей степени инфракрасному излучению, а второй — ультрафиолетовому. Анализ природы происходящих процессов позволяет утверждать, что специфичность лечебных эффектов различных участков оптического излучения зависит от длины волны.



Рис. 3.3. Фотохимические реакции квантов оптического излучения.

Фотобиологические свойства ультрафиолетового излучения связаны главным образом с фотоионизацией, фотодиссоциацией и фотоизомеризацией нуклеотидов и аминокислот. Бактерицидное действие коротковолнового ультрафиолета в наибольшей степени связано с димеризацией тимина, однако в присутствии фотосенсибилизатора (бензофенона или ацетофенона) димеризация тимина наступает при облучении длинноволновым ультрафиолетом с длиной волны всего 360 нм.

Молекула бензофенона, поглощая квант с длиной волны 360 нм, переходит в возбужденное синглетное состояние, затем электрон безизлучательно переходит с синглетного на триплетный уровень. Если расстояние между молекулами тимина и бензофенона достигает 1 нм, происходит переход электрона с бензофенона на возбужденный триплетный уровень тимина, а электрон с основного уровня тимина переходит на основной уровень бензофенона, заполняя образовавшуюся там вакансию. Таким образом, в присутствии фотосенсибилизатора возбуждение пиримидиновых оснований возможно без непосредственного возбуждения их синглетных уровней, и поэтому достижимо квантами более «мягкого» ультрафиолета. В роли фотосенсибилизатора в клинике применяют псорален (PUVA-терапия). Таким образом, в клетках тканей, содержащих фотосенсибилизаторы, длинноволновое ультрафиолетовое излучение вызывает такие же биологические эффекты, какие в интактных тканях вызывает только жесткое коротковолновое ультрафиолетовое излучение с рядом побочных фототоксических и фотоаллергических эффектов.

Кроме обменно-резонансного, возможен индуктивно-резонансный перенос энергии возбуждения с донора на акцептор. Например, если спектр люминесценции вещества-донора перекрывается со спектром поглощения (абсорбции) вещества-акцептора, происходит безизлучательный перенос возбуж-

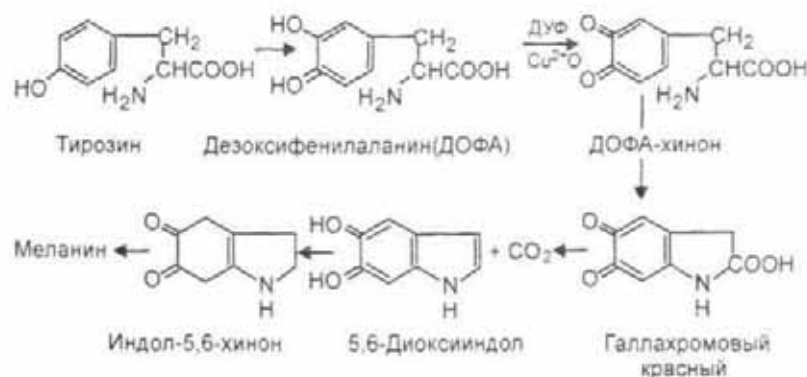


Рис. 3.4. Образование меланина в организме.

денного состояния с донора на акцептор. Вероятность переноса возбуждения тем выше, чем точнее совпадают спектры люминесценции донора и абсорбции акцептора. В отличие от обменно-резонансного переноса, эффективного на межмолекулярных расстояниях до 1 нм, индуктивно-резонансный перенос энергии возможен при расстояниях между донором и акцептором до 10 нм.

Кроме димеризации, важным компонентом бактерицидного и мутагенного действия ультрафиолета является фотогидратация пиримидиновых оснований. Продукт такой реакции разрушается только термически, т.е. реакция практически необратима.

Важным аспектом механизма действия ультрафиолетового излучения является взаимодействие с белками и аминокислотами. Возбуждение УФ-излучением аминокислоты тирозина лежит в основе последовательности реакций, приводящих к синтезу дигидрофенилаланиновых меланинов (эумеланинов). Максимальная стимуляция меланиногенеза достигается при облучении средневолновым ультрафиолетом с длинами волн 260—320 нм. Среди физиотерапевтов и косметологов широко распространено неверное мнение, что максимальная активность меланиногенеза происходит при облучении длинноволновым ультрафиолетовым излучением с длиной волны 360 нм. Для этой цели применяются солярии с лампами, излучающими преимущественно длинноволновое УФ-облучение, однако оно способствует не синтезу нового меланина в меланоцитах, а транспорту меланиновых гранул по дендритам из тел меланоцитов в кератиноциты, чем и достигается видимый косметический эффект — загар. Для синтеза меланина необходимо ультрафиолетовое излучение с длиной волны не более 320 нм. На рис. 3.4 представлен синтез меланина, который проходит через разные этапы превращения тирозина.

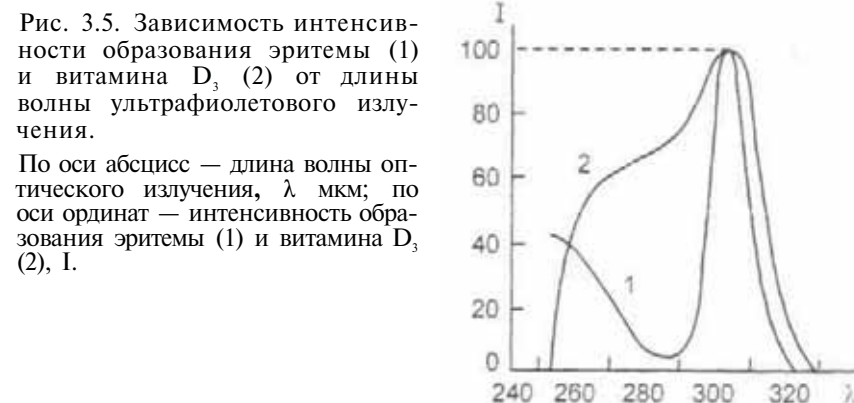
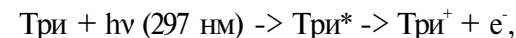


Рис. 3.5. Зависимость интенсивности образования эритемы (1) и витамина D₃ (2) от длины волны ультрафиолетового излучения.

По оси абсцисс — длина волны оптического излучения, λ мкм; по оси ординат — интенсивность образования эритемы (1) и витамина D_3 (2), I.

СУФ (средневолновое ультрафиолетовое)-излучение с длиной волны от 300 нм и менее приводит, однако, к фотоионизации аминокислот и является канцерогенным, повышая риск развития рака кожи. Самая чувствительная к фотоионизации аминокислота — триптофан — ионизируется при поглощении квантов с длиной волны 297 нм. Вероятнее всего, именно этим фактом обусловлен многократно возрастающий риск развития рака кожи при облучении ультрафиолетовым излучением с длиной волны менее 297 нм. Таким образом, для стимуляции меланиногенеза целесообразно использовать ультрафиолетовое излучение с длиной волны от 300 до 320 нм, хотя УФ-излучение более коротковолнового диапазона — 280—300 нм — более эффективно, но оно, к сожалению, опасно (рис. 3.5).

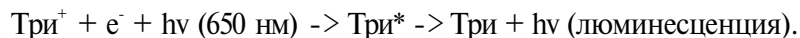
Чрезвычайно важна роль средневолнового ультрафиолетового излучения при синтезе витамина *B*. Вследствие фотоионизации при облучении УФ с длинами волн 260 нм образуют свободные радикалы аминокислоты фенилаланина, 270 нм — тирозина, а 297 нм — триптофана:



где Три* — возбужденное состояние молекулы триптофана, Три⁺ — ионизированное состояние молекулы триптофана, e⁻ — гидратированный электрон.

В ходе реакции образуются катион-радикал аминокислоты и чрезвычайно активный гидратированный электрон. Гидратированный электрон поглощает фотон с длиной волны 650 нм, после чего освобождается из потенциальной ямы пиратного окружения и рекомбинирует с радикалом аминокислоты. Таким образом, КУФ- и СУФ-излучения инициируют образование свободных радикалов, а оптическое излучение с длиной волны около 650 нм «тушит» выработку свободных

радикалов. При облучении красным светом реакция обращается в следующую:



Потенциальная энергия электрона в гидратном окружении, равная примерно 2 эВ, является причиной антирадикальной активности красного излучения. Следует особо подчеркнуть, что энергия связи электрона с молекулами воды зависит от температуры и концентрации ионов в растворе и не строго соответствует фотону с длиной волны 650 нм, а может отклоняться от данного значения на несколько нанометров в ту или иную сторону. Потенциальная энергия гидратированного катион-радикала также составляет величину около 2 эВ, что соответствует длине волны красного излучения. Антирадикальная активность красного излучения, вероятно, является важным, если не основным компонентом лечебного действия красной фото- и лазеротерапии. Существенно облегчает неинвазивное использование красного излучения высокая прозрачность для него биологических тканей относительно других длин волн оптического диапазона.

Оптическое излучение низкой (нетепловой) интенсивности видимого и инфракрасного диапазонов преимущественно влияет на возбуждение тех или иных электронных энергетических уровней, но не абсолютно обуславливает его, поскольку естественный ход химических окислительно-восстановительных реакций у животных сопровождается возбуждением молекулы и переносом электрона от донора к акцептору в темноте. При переносе электрона в возбужденное состояние по донорно-акцепторному механизму в случае отсутствия химических источников свободной энергии необходима индукция переноса электрона квантом света.

Фотоны инфракрасного излучения, имеющие энергию, равную или больше энергии окислительно-восстановительных пар в цепи переноса электронов в митохондриях, в принципе могут индуцировать перенос электрона от донора к акцептору. Таким образом, инфракрасным излучением может быть активизировано тканевое (клеточное) дыхание. Значение энергии фотона может быть большим, чем разность энергии окислительно-восстановительной пары — «мишени» излучения, так как молекулы-переносчики электронов находятся в мембранах и гидратном окружении и их энергетические уровни ниже, чем были бы у молекул в свободном состоянии. Часть энергии поглощенного кванта соответственно передается молекулам-соседям и рассеивается без излучения. Примечательно, что разности энергии окислительно-восстановительных пар — компонентов дыхательной цепи — составляют десятые доли электрон-вольта и энергии соответствующих квантов приходится на ближний инфракрасный диа-

пазон. Например, энергия окислительно-восстановительной пары НАД⁺/НАДН составляет 0,32 эВ, цитохромоксидазы — 0,55 эВ, а энергия еще видимых глазом «красных» фотонов — около 1,5 эВ.

К настоящему времени надежно установлено влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на реакции неспецифического иммунитета. Несмотря на обилие «белых пятен» в механизмах иммуностимулирующего и иммуномодулирующего действия лазерного излучения, некоторые аспекты данных механизмов можно считать установленными. Важным звеном реакций иммунитета является синтез синглетного кислорода, окисляющего фосфолипиды плазматической мембраны бактерий. Примером фермента, поставляющего синглетный кислород, является НАДФН-оксидаза альвеолярных макрофагов. Эта реакция в обычных физиологических условиях происходит в темноте, но может происходить и на свету. Кислород в основном (невозбужденном) состоянии является парамагнетиком, следовательно, его основной энергетический уровень триплетный. Синглетное состояние у кислорода возбужденное и для его возбуждения требуется энергия кванта с длиной волны 1270 нм, но *такой переход является запрещенным*. Структура энергетических уровней кислорода достаточно сложна, и ее изучение выходит далеко за рамки нашего курса. Таким образом, мы ограничимся лишь выводом, что синглетный кислород в присутствии органических молекул-сенситизаторов образуется после ряда безизлучательных переходов при возбуждении триплетного уровня фотоном с длиной волны 632 нм или, со значительно меньшей вероятностью, фотоном с длиной волны 760 нм. Следовательно, красное излучение с длиной волны 632 нм обуславливает активацию синтеза синглетного кислорода и обладает мягким прооксидантным биологическим эффектом.

Красное излучение может обуславливать как антиоксидантный эффект — рекомбинацию гидратированных электронов с катион-радикалами излучением 650 нм, так и прооксидантный эффект — образование синглетного кислорода при облучении фотонами с длиной волны 632 нм. Немонохроматическое (широкополосное) красное излучение может обусловить преобладание того или иного эффекта в зависимости от отношения спектральной плотности энергетической светимости при длинах волн 650 и 632 нм от локализации облучения и от функционального состояния облучаемых тканей. Отметим, что в последнее время в лазеротерапии сложилась практика применения красного излучения именно с длинами волн 632 и 650 нм как биологически и клинически наиболее эффективных. Упомянутые длины волн были выбраны эмпирически, и практика их применения сложилась без глубокой предварительной аргументации.

Механизмы действия ближнего инфракрасного излучения связаны с активацией переноса электронов по дыхательной цепи митохондрий. Активация тканевого дыхания наряду с повышением интенсивности метаболизма приводит также к избыточному накоплению активных форм кислорода: O_2^- , OH^- , H_2O_2 и ряда других. Генерация активных форм кислорода есть неизбежная плата за высокую метаболическую активность аэробного дыхания нашего организма: кислород является элементом не только дающим жизнь, но и приносящим преждевременное старение и гибель клеток.

Степень проявления фотобиологических эффектов в организме зависит от интенсивности оптического излучения, которая обратно пропорциональна квадрату расстояния от источника до облучаемой поверхности. Исходя из этого, в клинической практике определяют не интенсивность, а дозу облучения на определенном расстоянии от источника путем измерения времени облучения. Наряду с активирующей ролью инфракрасного лазерного излучения низкой интенсивности на тканевый метаболизм в клинической практике надежно установлено потенцирование клинических лечебных эффектов лазеротерапии в постоянном и низкочастотном переменном магнитных полях.

При одновременном применении лазерного излучения и постоянного магнитного поля энергия квантов нарушает слабые электролитические связи между ионами и молекулами воды, а магнитное поле способствует этой диссоциации и одновременно препятствует рекомбинации ионов (*фотомангнетический эффект Кикоина—Носкова*). Кроме того, в постоянном магнитном поле молекулярные диполи строго ориентированы преимущественно вдоль его силовых линий, а поскольку вектор магнитной индукции направлен перпендикулярно световому потоку (магнит расположен по периметру облучаемого участка), то основная масса диполей располагается вдоль него. Это существенно увеличивает проникающую способность лазерного излучения (до 70 мм), уменьшает коэффициент отражения на границе раздела тканей и обеспечивает максимальное поглощение лазерного излучения. Указанные особенности существенно повышают терапевтическую эффективность магнитолазерного воздействия на патологический процесс.

Таким образом, электромагнитные поля и излучения имеют определенное пространственно-временное распределение энергии, которая при взаимодействии ЭМП с биологическими тканями трансформируется в другие виды (механическую, химическую, тепловую и др.). Вызванные возбуждением или нагреванием тканей организма процессы служат пусковым звеном физико-химических и биологических реакций, формирующих конечный терапевтический эффект. При этом каждый из типов рассмотренных электромагнитных полей и

излучений вызывает присущие только ему физико-химические процессы, которые определяют специфичность их лечебных эффектов.

3.3. Воздействие механических факторов на организм

Распространение вызванных механическими факторами волн в тканях организма порождает 2 вида внутренних напряжений: *упругие* (обратимые) и *диссипативные* (необратимые). Последние возникают в том случае, когда продолжительность восстановления первичной структуры ткани существенно меньше периода механических колебаний. Диссипативные напряжения обуславливают необратимое превращение механической энергии в теплоту — поглощение звука, которое вызывает уменьшение интенсивности механических волн по мере их распространения. Расстояние, на котором интенсивность волны уменьшается в « e^2 » (приблизительно в 7,3 раза), называют *глубиной проникновения звука*. Поглощение акустических колебаний связано с частотой квадратической зависимостью и максимально для ультразвука, а для различных тканей составляет 7—8 см на частоте 44 кГц, 4—5 см на частоте 880 кГц и 1—3 см на частоте 2640 кГц.

Возникающие при поглощении механической энергии деформации микроструктур тканей также распространяются с затуханием. В связи с этим интенсивность механических колебаний при их распространении в глубь тела человека экспоненциально уменьшается. Поглощение механических колебаний низкой частоты в большей степени определяется неоднородностью механических свойств мышц и внутренних органов человека, чем различием линейных размеров составляющих их микроструктур. Анизотропия и нелинейность механических свойств мягких тканей определяет неодинаковую степень поглощения энергии механических колебаний. На высоких частотах линейные размеры неоднородностей биологических тканей, составляющие порядок 10^{-6} м, напротив, сопоставимы с длинами волн распространяющихся колебаний, что приводит к существенному затуханию упругих колебаний вследствие их значительного поглощения, рассеяния и отражения частицами среды. Вклад поглощения среди них наибольший.

На *низких частотах*, где длина волны сопоставима с размерами тела, акустические колебания распространяются в организме в виде *поперечных волн*. С учетом активных свойств некоторых биологических тканей механические факторы с амплитудой колебательного смещения выше 10^{-6} м являются физиологическими раздражителями и могут восприниматься структурами, обладающими высокой чувствительностью к данному фактору — *механорецепторами*. Сенсорное восприятие вибрации осуществляют инкапсулированные нервные окончания кожи —

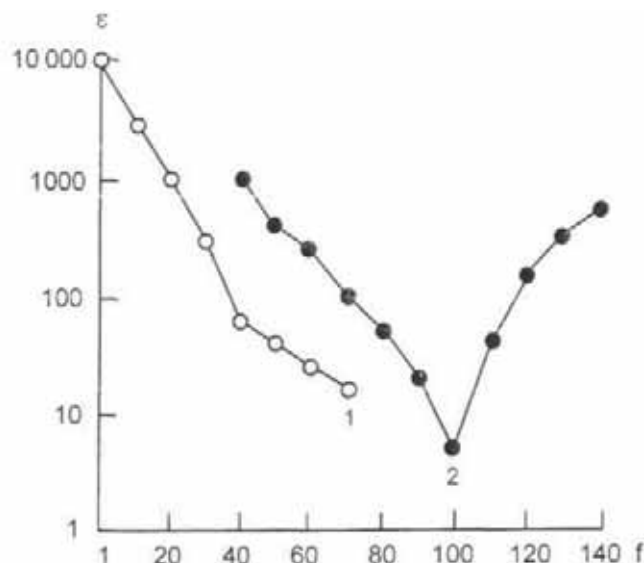


Рис. 3.6. Частотно-пороговые кривые чувствительности осязательных (1) и пластинчатых (2) тельцов.

По оси абсцисс — частота механических стимулов, Г, Гц; по оси ординат — колебательное смещение, ϵ , 10^{-6} м.

осязательные тельца (Мейсснера) и пластинчатые тельца (Пачини). Частотный диапазон вибрационной чувствительности первых из них, расположенных под базальной мембраной кожи, составляет 2—40 Гц, а пороговое виброперемещение 35—100 мкм. Виброчувствительность находящихся глубоко в дерме пластинчатых тельцов на порядок выше: пороговые виброперемещения 1—10 мкм, а частотный диапазон восприятия вибрации составляет 40—250 Гц (рис. 3.6).

Являясь своеобразными усилителями, механорецепторы формируют кооперативные процессы, обеспечивающие реакции, энергетический выход которых многократно превосходит энергию действующего лечебного механического фактора, являющегося адекватным раздражителем для разнообразных механорецепторов. Афферентные потоки с них формируют генерализованные реакции человека. Лечебные эффекты таких факторов на низких частотах определяются параметрами механических свойств биологических тканей и частотными зависимостями чувствительности механорецепторов.

На *высоких частотах*, когда длины волн значительно меньше линейных размеров тела человека, проявляется преимущественно локальное компрессионное действие механических факторов в виде сжатия и растяжения тканей, и в теле распространяются продольные упругие волны.

3.4. Воздействие изменений атмосферного давления воздуха на организм

При пребывании человека в условиях повышенного или пониженного атмосферного давления на его организм, помимо гидростатического давления, действуют присутствующие в смеси газы, имеющие различную плотность и парциальное давление. В связи с малой разностью давлений на различных участках тела газовые смеси вызывают незначительное раздражение механорецепторов кожи и связанные с ними ответы. Основные реакции организма обусловлены *вдыханием* создаваемых газовых смесей. Постоянство состава воздуха в ацинусах обеспечивается альвеолярной вентиляцией, в результате которой легочные альвеолы обмениваются газами с атмосферой. В альвеолах легких происходит обмен кислородом, диоксидом углерода и азотом между внешней средой и организмом. Эти газы имеют наибольшее значение для жизнедеятельности организма.

Газообмен между альвеолярным воздухом и кровью легочных капилляров на альвеолокапиллярной мембране происходит под действием концентрационного градиента каждого из газов путем простой диффузии. Кислород и диоксид углерода диффундируют растворенными в фосфолипидах сурфактантной системы. Различия в парциальных давлениях O_2 и CO_2 в альвеолярной газовой смеси и напряжений этих газов в венозной крови легочных капилляров (табл. 3.1) при фиксированной толщине аэрогематического барьера (5 мкм) и площади поверхности альвеол (70—80 м²) обуславливают массоперенос кислорода в кровь, а диоксида углерода — в альвеолы. При этом, несмотря на неодинаковый перепад концентраций кислорода ($\Delta p_{O_2} = 9,3$ кПа) и диоксида углерода ($\Delta p_{CO_2} = 0,8$ кПа), высокая проницаемость последнего обуславливает одинаковый массоперенос обоих газов. Изменяющаяся вместе с давлением плотность различных газов по воздухоносным путям имеет решающее значение в конвекции и изменении характера внешнего дыхания организма. При увеличении плотности газовой смеси дыхание становится редким и глубоким.

Т а б л и ц а 3.1. Газовый состав дыхательной среды и крови легочных капилляров

Среда	Кислород, p_{O_2} , кПа	Диоксид углерода, p_{CO_2} , кПа
Альвеолярный воздух	13,7	5,3
Кровь легочных капилляров	4,9	6,1

Повышение атмосферного давления (*гипербария*) приводит к увеличению сопротивления дыхания и снижению резервов вентиляции легких, что связано с переходом ламинарного движения воздуха в трахеобронхиальном дереве в турбулентное. Вследствие уменьшения альвеолокапиллярного обмена кислорода увеличиваются парциальное давление диоксида углерода в альвеолах и напряжение в крови. Уменьшение жизненной емкости и вентиляции легких сопровождается увеличением их кровенаполнения и снижением чувствительности хеморецепторов к гиперкапнии. Кроме того, азот при значительном парциальном давлении (выше 3920 гПа) оказывает наркотическое действие, что также является неблагоприятным эффектом гипербарии.

При понижении общего атмосферного давления (*гипобария*) содержание кислорода в атмосфере и его парциальное давление в альвеолярном воздухе уменьшается. В результате замедления и уменьшения массопереноса газов снижается напряжение кислорода в крови и развивается кислородная недостаточность организма. Вследствие рефлекторного усиления альвеолярной вентиляции и вымывания из альвеол CO_2 возрастает альвеолярно-капиллярный обмен кислорода и скорость его транспорта к тканям.

Таким образом, влияние измененного давления газовой среды на организм реализуется преимущественно через систему внешнего дыхания. Суммарный эффект их действия определяется многими факторами: парциальными давлениями газов в смеси, ее плотностью (определяющей соотношение диффузии и конвекции газов в легких и изменения их вентиляции), различиями коэффициентов диффузии вдыхаемых газов. Измененная газовая среда активирует адаптационно-приспособительные реакции организма, направленные на восстановление тканевого дыхания в условиях измененной газовой среды.

3.5. Воздействие термических факторов на организм

Воздействующие на организм термические факторы влияют на жидкокристаллическую структуру клеточных мембран, скорость и направление метаболических реакций клеток и тканей и способны существенно изменять их функцию.

При действии термических стимулов, температура которых меньше температуры кожи человека, могут включаться все способы теплоотдачи организма (слагаемые Q_T , Q_C и Q_R в уравнении [2.29] имеют знак «—»). В противном случае, когда температура термического фактора выше температуры кожи в области воздействия, теплопроводность, конвекция и излучения служат дополнительными механизмами нагревания чело-

века. Теплоотдача в данном случае осуществляется только путем испарения.

В силу того что поверхность кожи отдает тепло в окружающую среду, ее температура существенно ниже температуры внутренних органов. В организме выделяют гомойотермное «ядро» (температура которого составляет 36,7—37 °C) и пойкилотермную «оболочку», в состав которой входят кожа, подкожная клетчатка и ткани конечностей, которые являются своеобразным теплопроводящим «буфером» между внутренними органами и окружающей средой. Температура «оболочки» на различных участках тела человека неодинакова. Максимальная температура (27—32 °C) зафиксирована на поверхности груди и живота, а минимальная (24—28 °C) — на коже кистей и стоп. В процессе заболевания она повышается на 1—3 °C и при этом изменяется доля различных способов теплоотдачи на различных участках кожи. Исходя из этого, при применении термических факторов (особенно при общих процедурах) необходимо учитывать топографию зоны лечебного воздействия, чтобы не вызвать значительного перепада температур.

В комфортных условиях тепловой баланс организма находится на оптимальном уровне и не нуждается в коррекции путем перераспределения удельного веса различных механизмов теплоотдачи. Для различных сред-теплоносителей комфортная температура организма неодинакова: для углекислого газа она составляет 12—13 °C, для воздуха — 22—26 °C, а для воды — 35—36 °C.

Термические стимулы на начальном этапе изменяют степень растяжения коллагеновых и эластиновых волокон дермы, между которыми расположены тесно связанные с ними инкапсулированные (пластинчатые и осязательные тельца, окончания Руффини, колбы Краузе и др.) и свободные нервные окончания. Изменение напряжения коллагеновых и эластиновых волокон вызывает деформацию вспомогательных аппаратов рецепторов кожи, что приводит к модуляции их функциональных свойств, в результате чего возникают рефлекторные реакции, формируемые на различных уровнях центральной нервной системы.

Модулированные термическими факторами афферентные импульсные потоки от рецепторов кожи через задние корешки спинного мозга поступают на вставочные нейроны гелеобразного вещества. Отсюда они по автономным и соматическим эфферентным проводникам спинального уровня поступают к соответствующим группам скелетных мышц и внутренним органам. Кроме того, потоки нервных импульсов преимущественно по неоспиноталамическому тракту достигают таламуса и после переключения — соматосенсорной зоны коры, в которой осуществляется контралатеральная сомато-

топическая локализация области воздействия термических факторов.

Часть афферентного потока нервных импульсов по палеоспиналоталамическим и спиноретикулярным трактам поступает через ретикулярную формацию в переднюю область гипоталамуса (медиальную преоптическую зону), в которой сравнивается со спонтанной спайковой активностью центральных термосенсоров, способных различать разницу в температуре не менее $0,011^{\circ}\text{C}$. Анализ величин температуры тела и заданной температуры, подлежащей регулированию («установочной точки» терморегуляции), завершается выработкой управляющих импульсных потоков, поступающих по холинергическим нейронам в задний гипоталамус. Через него эфферентные аминергические нейроны осуществляют управление тепловым балансом организма, которое осуществляется при помощи автономных нервных волокон, некоторых гормонов (тироксин и трийодтиронин), биологически активных веществ (простагландины, аденозин, субстанция Р) и медиаторов (норадреналин и гистамин). Факторы локальной сосудистой регуляции влияют преимущественно на тонус сосудов и перераспределение крови, при помощи которой осуществляется перенос тепловой энергии от внутренних органов к поверхности кожи и слизистых оболочек.

Начальная активация симпатических волокон тепловым и Холодовым факторами обуславливает *одинаковую* направленность начальных этапов сосудистых реакций при местном воздействии тепла и холода. И тепловой, и холодовой факторы вызывают сужение артериол в течение первых 20–30 с воздействия. В последующем под влиянием тепловых факторов спазм сосудов быстро сменяется их расширением, а под действием Холодовых факторов он продолжается несколько минут. Кроме кровообращения, активация системы терморегуляции приводит к вовлечению в процесс поддержания гомеостаза эффекторов других регуляторных систем — дыхательной и выделительной.

Тепловые факторы при общем нагревании активируют α_2 -адренорецепторы депрессорной зоны сосудодвигательного центра, которые ослабляют тонус симпатических адренергических сосудосуживающих волокон. Торможение вазоконстрикторной активности симпатических волокон приводит к вазодилатации сосудов кожи и раскрытию артериоловеноулярных анастомозов. Последующее увеличение кровотока в коже связано с нагреванием кожи, снижением аффинности α_1 -адренорецепторов дермальных сосудов к норадреналину и выделением гистамина из лаброцитов. Последний через H_1 гистаминовые рецепторы гладких мышц вызывает расширение артериол подсосочкового слоя. Такая активная нейрогенная вазодилатация приводит к увеличению объемной скорости

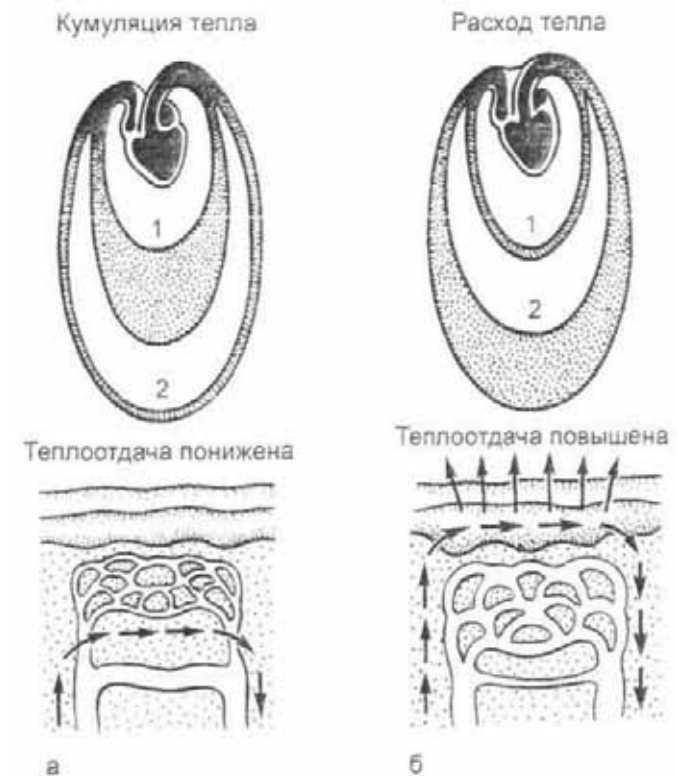


Рис. 3.7. Механизмы теплоотдачи организма при действии тепловых (а) и Холодовых (б) факторов.

1 — сосуды внутренних органов; 2 — сосуды кожи.

кровотока в коже в 8 раз (с 0,2–0,5 до 2,5–3 л/мин) и повышению ее теплопроводности до $1,5 \text{ Вт/м}^{\circ}\text{C}$. Наиболее значимое повышение кровотока происходит в коже пальцев рук и ног (оно может усиливаться в 600 раз).

Происходящее при *общем нагревании* организма перераспределение объема циркулирующей крови (рис. 3.7, а) приводит к рефлекторному сужению сосудов органов желудочно-кишечного тракта (закон Дастрэ—Моррата). Кроме того, сочетающаяся с активацией депрессорной зоны сосудодвигательного центра активация адренергических волокон моторного ядра блуждающего нерва вызывает брадикардию и усиление сократимости миокарда, брадикардию, расширение просвета бронхов, повышение моторной активности органов желудочно-кишечного тракта.

Сосудистые реакции регуляции кровотока являются основными в механизмах теплоотдачи при нагревании «оболочки» на $0,7\text{--}2,2^{\circ}\text{C}$. При ее дальнейшем повышении веду-

щую роль в механизмах теплоотдачи на фоне повышенного кровотока в поверхностных тканях начинает играть испарение пота с поверхности тела. Затраты тепловой энергии в этом случае превышают 2400 кДж/кг. Усиление потоотделения происходит за счет повышения тонуса симпатических холинергических нервных волокон, что приводит к активации М-холинорецепторов и расширению просвета потовых и сальных желез.

При *местном* воздействии тепловых факторов происходит расширение просвета капилляров без раскрытия артериоло-венулярных анастомозов. Ведущую роль в развитии локальной гиперемии играет прямое действие тепла на гладкую мускулатуру артериол, приводящее к снижению их тонуса, повышению объемной скорости кровотока и последующему растяжению эндотелия капилляров за счет повышения гидростатического давления крови. Повышение скорости капиллярного кровотока вызывают также выделяющиеся при локальном нагревании участки кожи биологически активные вещества (простагландины E_2 и H_2 , субстанция Р, оксид азота), медиаторы (допамин, аденозин, гистамин) и продукты активированного теплом метаболизма клеток. Наконец, за счет уменьшения чувствительности α_1 -адренорецепторов венул к норадреналину может происходить локальная венодилатация.

При *общем охлаждении* организма происходит снижение температуры крови, рефлекторная активация задней доли гипоталамуса и прессорной зоны сосудодвигательного центра. Возникающее повышение тонуса симпатических адренергических вазоконстрикторных волокон приводит к сужению просвета артериол и венул кожи (рис. 3.7, б), а угнетение симпатических холинергических волокон способствует сужению просвета потовых желез и резкому снижению потоотделения. В результате теплопроводность кожи при слабом кровотоке снижается до 0,31 Вт/м*К.

Из-за повышения тонуса сосудов и последующего сужения артериол и капилляров в «оболочке» происходят перемещение крови во внутренние органы «ядра» и централизация кровообращения, уменьшается потеря воды, усиливается диурез и происходит увеличение осмолярности плазмы крови. Развивающаяся гиповентиляция легких приводит к метаболическому ацидозу и снижению рН крови. Дальнейшее охлаждение приводит к повышению терморегуляционного тонуса мышц (низкочастотному зубчатому тетанусу отдельных двигательных единиц) и активации теплопродукции организма, потенцируемой выделяющимися тиреоидными гормонами — тироксином и трийодтиронином.

При *местном воздействии холода* вазоконстрикция сосудов вызывают преимущественно локальные вазоактивные веще-

ства (например, простагландин $F_{2\alpha}$) и она не оказывает существенного влияния на системную гемодинамику и сердечную деятельность. Кроме того, выделяющийся в месте воздействия из окончаний адренергических симпатических волокон норадреналин через β -адренорецепторы активирует процессы липолиза в тканях. При этом в кровь выделяются свободные жирные кислоты, окисление которых приводит к значительному выделению тепла. В формировании интегральных реакций термических факторов на организм больного одновременно действуют также механический и химический факторы, обусловленные природой теплоносителя (вода, газ, твердые среды и пр.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в данном пособии материалы свидетельствуют о различной природе механизмов лечебных эффектов физических факторов разной природы. Феномен избирательного поглощения энергии физических факторов различными типами воспринимающих клеток и биологических структур свидетельствует о разных механизмах их лечебного воздействия и формируемых ими лечебных эффектов.

Специфичность реакций организма проявляется наиболее отчетливо при применении низкоинтенсивных факторов, энергия которых значительно меньше удельной метаболической теплопродукции организма. Возникающие при этом генерализованные реакции обусловлены кооперативными процессами, развивающимися в активных биологических средах, к которым относятся прежде всего возбудимые ткани. Ответные реакции формируются в этом случае за счет свободной энергии макроэргов, суммарная величина которой существенно больше энергии воздействующих физических факторов. Привносимая низкоинтенсивными физическими факторами в биологические структуры энергия служит своеобразным управляющим сигналом (англ. trigger) перераспределения свободной энергии клеток и тканей, существенно изменяющим их метаболизм и функциональные свойства, т.е. несет в себе черты «информационного» воздействия. Такие реакции развиваются преимущественно при локальном действии на биологические «каналы связи» (зоны кожной проекции афферентных проводников, расположенных в подлежащих тканях и внутренних органах, двигательные точки, вегетативные ганглии и др.), имеющие детерминированные контакты с различными системами организма.

При воздействии высокоинтенсивных физических факторов электромагнитной и механической природы избыток их энергии трансформируется в тепло, что нашло широкое применение в физиотерапии в виде неспецифического электрохимического и теплового воздействия электромагнитных полей УВЧ и СВЧ, ультразвука высокой интенсивности и пр. Тепловые эффекты являются определяющими для большинства термических факторов.

Исходя из представленных в данном пособии фактов, *необходимым* условием формирования специфических лечебных эффектов в организме является соответствие формы энергии используемого низкоинтенсивного фактора природе воспри-

нимающих структур тканей-«мишеней». при котором энергия ответных реакций организма (W_R) превышает энергию действующего фактора (W_F) и удельную метаболическую теплопродукцию организма (0,3—1,5 Вт/кг). *Достаточным* условием специфических эффектов служит их высокая направленность на соответствующий орган-«мишень» [$R = f(L)$], зависимость от пространственного распределения энергии фактора [$R = f(V)$] и отсутствие продолжительного латентного периода их развития [$R > f(t)$].

Граница специфического и неспецифического воздействия каждого из факторов может быть установлена на основе пространственно-временных особенностей распределения их энергии.

Критерии лечебного действия физических факторов

Критерий	Специфическое воздействие	Неспецифическое воздействие
Энергия	$W_R > W_F$	$W_R < W_F$
Пространство	$R = f(v)$	$R \neq f(v)$
Время	$R \neq f(t)$	$R = f(t)$
Локализация	$R = f(L)$	$R \neq f(L)$

Лечебный эффект физического фактора определяется сочетанием развивающихся под его действием взаимосвязанных процессов. Вероятность их формирования и развития определяется особенностями распределения энергии физического фактора во времени и пространстве, физическими (электрическими, магнитными, механическими, теплофизическими) свойствами тканей-«мишеней». избирательной чувствительностью к нему и функциональными резервами адаптации и реактивности организма. В формирование лечебных эффектов физических факторов существенный вклад вносят процессы различных уровней организации живого организма, начиная с первичных биофизических и заканчивая сложными адаптационными. В них участвуют местные, сегментарно-рефлекторные (системные) и общие (генерализованные) реакции организма.

Местные реакции проявляются на ограниченном участке тела и возникают вследствие активации афферентов соматосенсорной системы и факторов локальной сосудистой регуляции. Существенную роль здесь играет адекватность физического фактора, которая зависит от присутствия в организме сформировавшихся в ходе эволюции рецепторов и наиболее

чувствительных биологических структур. Лечебные физические факторы изменяют тонус артериол и в связи с этим диаметр капилляров и венул микроциркуляторного русла. Такие эффекты реализуются как путем аксон-рефлекса, так и за счет выделения из эндотелия биологически активных веществ (плазмакинины, простагландины, субстанция Р, цитокины, оксид азота) и медиаторов (норадреналин, ацетилхолин, гистамин, серотонин и аденозин), а также изменений ионного баланса тканей (H^+ и K^+ -гипериония).

Системные реакции возникают в результате соматических, висцеральных и вегетативных рефлексов, формирующихся благодаря изменению состояния тканей под действием лечебных физических факторов, приводят к сдвигам ионного баланса тканей и оказывают модулирующее влияние на потоки импульсной активности, восходящие к супраспинальным структурам. Наряду с ними через задние корешки в спинной мозг поступают импульсные сигналы по вегетативным нервным волокнам, которые замыкаются в периферических вегетативных ганглиях и оказывают выраженное трофическое влияние на ткани метамера, который относится к данному сегменту спинного мозга. В последующем на уровне спинальных, бульбарных и корковых структур происходят взаимодействия импульсных потоков из соматических и висцеральных проводников и их переключение на различные эффекторы. Иррадиация возбуждения на соседние участки головного мозга вызывает как усиление существующих, так и создание новых сложноорганизованных рефлекторных взаимодействий, формирующих неспецифические реакции организма, которые проявляются в активации нейросекреции рилизинг-факторов гипоталамусом, выработке тропных гормонов гипофизом с последующей коррекцией уровня гормонов в крови, а также в стимуляции синтеза стероидных гормонов и простагландинов. В результате таких нейрогуморальных процессов происходят согласованные изменения функциональной активности и метаболизма в различных тканях организма.

Тесная взаимосвязь специфических и неспецифических компонентов механизма формирования лечебных эффектов часто приводит к тому, что «информационное» воздействие лечебных физических факторов низкой интенсивности проявляется не во внешних выраженных реакциях различных систем организма, а в функциональных нейрогуморальных сдвигах (биофизических, биохимических, иммунных и др.), которые приводят к усилению реактивности и устойчивости организма, повышают уровень мобилизации его функциональных резервов и восстанавливают сниженные при болезни резервы адаптации. Такие неспецифические реакции организма проявляются в повышении активности гипоталамо-ги-

пофизарной системы с последующим выделением тропных гормонов и активацией желез внутренней секреции, в результате которых угнетается активность начальных фаз воспаления, восстанавливаются трофика тканей, регуляция метаболизма клеток и сосудистого тонуса, проницаемость гистогематических барьеров и трансапикалярный обмен метаболитов.

Разнородность механизмов формирования реакций целостного организма на лечебные физические факторы различной природы позволяет в каждом конкретном случае их применения прогнозировать те или иные специфические лечебные эффекты и выделить конкретный физический фактор и метод его использования из имеющегося множества, а также определяет присущие только им лечебные эффекты. Вместе с тем универсальные механизмы организации центральной нервной системы обеспечивают единство процессов развития приспособительных реакций организма к данному фактору, особенно при его продолжительном воздействии. Такая диалектика разнородности и единообразия механизмов действия лечебных физических факторов на организм составляет важный компонент общей приспособительной реакции организма больного, направленной на восстановление нарушенных болезнью функций, в основе которой лежит *гетерогенность* лечебных эффектов физических факторов.

Современная физиотерапия базируется на представлениях о тесной взаимосвязи процессов пато- и саногенеза в течение болезни как необходимым условием использования врачами-физиотерапевтами на начальных стадиях болезни физических факторов, обладающих преимущественно специфическими лечебными эффектами. На заключительных стадиях, напротив, перспективно включение в схемы лечения больного факторов, стимулирующих неспецифическую резистентность и адаптационно-компенсаторные реакции организма. Такая активация в полной мере может быть осуществлена при помощи высокоинтенсивных лечебных физических факторов, обладающих преимущественно неспецифическими лечебными эффектами.

Сложности целенаправленного и систематического поиска специфических эффектов лечебных физических факторов обусловили гиперболизацию принципов универсальности (инвариантности использования любых физических факторов при различных заболеваниях), единства механизмов лечебного и профилактического действия природных и искусственных физических факторов, господствовавших в физиотерапии XX в. Практическим врачам, между тем, хорошо известно, что физические факторы обладают неодинаковой терапевтической эффективностью при различных заболеваниях. Неодинаковая природа заболеваний предполагает возмож-

ность сочетания при развитии каждого из них разных патогенетических вариантов (синдромов). Исходя из этого, реакции организма на физический фактор специфичны для определенного состояния организма, хотя иногда лечебные эффекты развиваются на основе общих (неспецифических) реакций организма. Такая специфичность требует целенаправленного выбора фактора и методики его применения, составляющего сущность патогенетического действия лечебных физических факторов. В этих условиях следование принципам «универсальности» и мнимого «единства» механизмов лечебного воздействия практически лишает врача возможности оптимального выбора лечебных физических факторов. Выбор затруднен также тем, что некоторые физические факторы обладают несколькими лечебными эффектами, однако выраженными в разной степени.

Целенаправленный выбор оптимального физического фактора еще в большей степени затрудняет господствующий и сегодня в сознании врачей-физиотерапевтов нозологический принцип. Между тем развитие современной клинической медицины происходит сегодня по интегративному пути и базируется на другом — синдромном — принципе. Исходя из высокой направленности и избирательности лечебного воздействия физических факторов на конкретные пораженные болезнью структуры и системы организма, имеется настоятельная потребность внедрения в физиотерапию синдромно-патогенетического принципа выбора лечебных физических факторов, учитывающего специфические особенности их преимущественного действия на основные патологические процессы и системы организма — гетерогенность их лечебных эффектов. Известно, что синдром — это клиническое проявление определенного звена патогенеза (его квинтэссенцией). В связи с этим сегодня представляется перспективной разработка синдромно-патогенетического выбора лечебных физических факторов в рамках самостоятельного раздела клинической физиотерапии.

Синдромно-патогенетический подход позволяет успешно развивать методы биоуправляемой физиотерапии, которая реализует свое лечебное воздействие за счет автоматического изменения параметров лечебного воздействия в зависимости от динамики физических характеристик тканей пациента. На этой основе в практику современной физиотерапии нами введены новые методы — биоуправляемая электромагнитотерапия, биоуправляемая аэроионотерапия и др.

Продуктивность синдромно-патогенетического подхода в клинической медицине наглядно подтверждает плодотворное развитие фармакотерапии и общей патологии. Отсутствие такого подхода в образовании врачей-физиотерапевтов с упором на частные методики привело к тому, что специальное

образование сегодня преобладает над фундаментальным. Между тем, по справедливому замечанию Д.М. Писарева. <•. специальное образование обыкновенно стесняет умственный кругозор обучающегося, сводя его до уровня ремесленника». По нашему мнению, только трехступенчатая система образования врача-физиотерапевта, включающая общую, клиническую и частную физиотерапию, может гарантировать обретение им достаточного уровня профессиональной подготовки.

Таким образом, сформулированный нами на основе концепции гетерогенности лечебных эффектов физических факторов синдромно-патогенетический подход к их назначению может стать одним из продуктивных направлений развития современной физиотерапии как науки, клинической специальности и учебной дисциплины.

Перспективы развития и практического применения биофизических основ физиотерапии позволяют расширить поиск новых эффективных физических методов лечения, обеспечить высокую избирательность («прицельность») их действия, сузить противопоказания для физиотерапии и включить их в аппараты системы биологической обратной связи с пациентом. Указанные направления будут приоритетными в развитии физиотерапии нынешнего века.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аксенов С.И. Вода и ее роль в регуляции биологических процессов. - М.: Наука. 1990. - 117 с.
- Белая М.Л., Левадный В.Г. Молекулярная структура воды. — М.: Знание, 1987. - 64 с.
- Биофизика/Под ред. проф. В.Ф. Антонова: Учебник. — М.: ВЛАДОС, 1999. - 288 с.
- Биофизика: Теоретическая биофизика: В 2-х т. Т. 1. — 3-е изд./А.Б. Рубин. - М.: Изд-во МГУ, 2004. - 448 с.
- Биофизика: Биофизика клеточных процессов: В 2-х т. Т. 2. — 3-е изд./А.Б. Рубин. — М.: Изд-во МГУ, 2004. - 469 с.
- Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н. Общая физиотерапия: Учебник.— 3-е изд., перераб. — М.: Медицина, 1999. — 432 с.
- Вдовенко В.М., Гуриков Ю.В., Легин Е.К. Исследования по применению двухструктурной модели к изучению состояния воды в водных растворах//Структура и роль воды в живом организме. — Л.: ЛГУ, 1966. - 208 с*
- Вестерхофф Х., ван Дам К. Термодинамика и регуляция превращений свободной энергии в биосистемах: Пер. с англ. — М.: Мир, 1992. - 686 с.
- Вихман Э. Квантовая физика/Под ред. А.И. Шальникова и А.О. Вайсенберга: Пер. с англ. — 3-е изд. испр. — М.: Наука, Гл. ред. физ.-мат. лит., 1986. — 392 с. (Берклеевский курс физики).
- Владимиров Ю.А., Потапенко А.Я. Физико-химические основы фотобиологических процессов.— М.: Высшая школа. 1989.— 199 с.
- Владимиров Ю.А., Рошупкин Д.И., Потапенко А.Я., Леев А.И. Биофизика: Учебник. — М.: Медицина, 1983. — 272 с.
- Волькенштейн М.В. Биофизика. — М.: Наука, 1981. — 575 с.
- Зайчик А.Ш., Чуримов Л.П. Общая патофизиология: Учебник. — СПб.: ЭЛБИ-СПб. 2001. - 624 с.
- Компьютеры и нелинейные явления: Информатика и современное естествознание/Авт. предисл. А.А. Самарский. — М.: Наука. 1988. — 192 с. (Сер. «Кибернетика — неограниченные возможности и возможные ограничения»).
- Компьютеры, модели, вычислительный эксперимент. Введение в информатику с позиций математического моделирования/Авт. предисл. А.А. Самарский. — М.: Наука. 1988. — 176 с. (Сер. «Кибернетика — неограниченные возможности и возможные ограничения»).
- Кузнецов А.Н. Биофизика электромагнитных воздействий (Основы дозиметрии). — М.: Энергоатомиздат. 1994. — 256 с.
- Лоренц Г.А. Лекции по термодинамике. — Ижевск: НИЦ «Регуляция и хаотическая динамика», 2001. — 176 с.
- Медицинская биофизика/Под ред. проф. В.О. Самойлова: Учебник. - Л.: ВМедА, 1986. - 480 с.
- Ноздрачев А.Д., Баженов Ю.И., Баранникова И.А. и др. Начала физиологии: Учебник для вузов/Под ред. акад. А.Д. Ноздрачева. — СПб.: Изд-во «Лань». 2001. - 1088 с.
- Пайтген Х.О., Рихтер П.Х. Красота фракталов. Образы комплексных динамических систем. — М.: Мир. 1993. — 223 с.
- Рейф Ф. Статистическая физика/Под ред. А.И. Шальникова и А.О. Вайсенберга: Пер. с англ. — 3-е изд., испр. — М.: Наука. Гл. ред. физ.-мат. лит., 1986. — 336 с. (Берклеевский курс физики).
- Самойлов В.О. Элементы квантовой биофизики. — СПб.: Изд-во СПбГТУ, 2001. - 44 с.
- Самойлов В.О. Медицинская биофизика: Учебник. — СПб.: СпецЛит, 2004. - 496 с.
- Сент-Дьерджи А. Биоэнергетика: Пер. с англ. — М.: Гос. изд-во физ.-мат. лит., 1960. — 156 с.
- Фокс Р. Энергия и эволюция жизни на Земле: Пер. с англ. — М.: Мир. 1992. - 216 с.
- Biophysik/By Roland Glaser. — 4th ed. — Jena: Gustav Fisher Verlag, 1996.

Учебная литература

Геннадий Николаевич Пономаренко,
Иван Иванович Турковский

БИОФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФИЗИОТЕРАПИИ

Зав. редакцией *Т.П. Осокина*
Редактор *Н.В. Багрова*
Художественный редактор *С.М. Лымина*
Художник *Г.А. Семенова*
Технический редактор *В.Г. Александрова*
Корректор *М.П. Молокова*

Подписано к печати 02.05.2006. Формат бумаги 60×90^{1/8}.
Бумага офсетная № 1. Гарнитура Таймс. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 11,0. Усл. кр.-отт. 11,5. Уч.-изд. л. 11,62.
Тираж 5000 экз. Заказ № 0621090.

ОАО «Издательство «Медицина».
119992, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 5.

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного электронного оригинал-макета
в ОАО «Ярославский полиграфкомбинат»
150049, Ярославль, ул. Свободы, 97



ISBN 5-225-04055-1



9 785225 040550