

АРКАДИЙ МЕДВЕДЕВ

СИСТЕМНАЯ РЕАБИЛИТОЛОГИЯ

Annotation

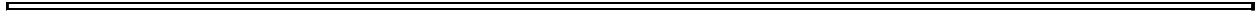
Предлагаемая читателю книга является логическим продолжением предыдущей книги автора «Основы медицинской реабилитологии», в которой было дано теоретическое обоснование необходимости формирования самостоятельной медико-биологической научной дисциплины — медицинской реабилитологии. В книге был представлен теоретический базис и фундаментальные методологические положения медицинской реабилитологии.

- [Системная реабилитология](#)
 -
 -
 - [ПРЕДИСЛОВИЕ](#)
 - [ВВЕДЕНИЕ](#)
 - [Часть I. ОБЩАЯ РЕАБИЛИТОЛОГИЯ](#)
 - [ГЛАВА 1. Методологические аспекты медицинской реабилитологии. Системный и функциональный методологический подход в медицине. Функциональные системы организма: принципы динамической организации, типовая структура и механизмы деятельности. Структуры управления в организме. Системогенез](#)
 - [ГЛАВА 2. Медико-биологические понятия «здоровье», «норма», «гомеостаз и гомеостатические границы», «реактивность» и «резистентность»; понятие о компенсаторно-приспособительных и адаптационных реакциях; понятие о предболезни; оценка количества и качества здоровья](#)
 - [ГЛАВА 3. Этиология в медицине: причинно-следственный фактор и факторы риска. Учение о «повреждении» и «болезни», «патологическом процессе» и патологическом состоянии. Понятие о патогенезе и саногенезе](#)
 - [ГЛАВА 4. Понятие о саногенетических реакциях и принципы их формирования. Динамическая перманентная взаимосвязь КПР и СГР. Порочный круг СГР, его причины. Формы и уровни саногенетического процесса. Периоды развития и исход болезни, механизмы хронизации](#)

- ГЛАВА 5. Клеточная функциональная система и ее компенсаторно-приспособительные реакции. Механизмы клеточного повреждения. Саногенетические программы на клеточном структурно-организационном уровне
- ГЛАВА 6. Тканевая функциональная система и ее компенсаторно-приспособительные феномены. Механизмы тканевого повреждения. Саногенетические программы на тканевом структурно-организационном уровне
- ГЛАВА 7. Системный и организменный уровни функциональной организации. Системные и организменные КПР. Механизмы повреждения системного и организменного уровня. Саногенетические программы системного и органического уровня
- ЧАСТЬ II. СИСТЕМНАЯ РЕАБИЛИТОЛОГИЯ
 - ГЛАВА 1. Функциональная система внутренней среды организма: структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и саногенез системы
 - ГЛАВА 2. Функциональная система дыхания: структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и саногенез системы
 - ГЛАВА 3. Функциональная система питания: структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и саногенез системы
 - ГЛАВА 4. Функциональная система очищения (выделения): структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и саногенез системы
 - ГЛАВА 5. Функциональная система кислотно-щелочного гомеостаза: структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и саногенез системы
 - ГЛАВА 6. Функциональная система водно-солевого, минерального гомеостаза: структура, морфофункциональное

строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и саногенез системы

- ГЛАВА 7. Функциональная система белкового, углеводного, липидного гомеостаза: структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и саногенез системы
- ГЛАВА 8. Функциональная система основного и теплового гомеостаза: структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и саногенез системы
- ГЛАВА 9. Функциональная система морфогенетического гомеостаза: структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и саногенез системы
- ГЛАВА 10. Функциональная система движения: структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и саногенез системы
- ГЛАВА 11. Функциональная система репродукции: структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и саногенез системы
- ГЛАВА 12. Функциональная система сенсорных анализаторов: структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Основные патологические состояния и саногенетические реакции
- ГЛАВА 13. Функциональная система социально-профессиональной деятельности: структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и саногенез системы
- Заключение
- Список использованной литературы



Системная реабилитология

Аркадий Спартакович Медведев

© Аркадий Спартакович Медведев, 2019

ISBN 978-5-0050-1303-3

Создано в интеллектуальной издательской системе Ridero

Рецензенты

Заведующий кафедрой нормальной физиологии Гродненского Государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор В. В. Зинчук.

Профессор кафедры медицинской реабилитации и немедикаментозной терапии Гродненского Государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор А. Л. Дмитриев.

Предлагаемая читателю книга является логическим продолжением предыдущей книги автора «*Основы медицинской реабилитологии*», в которой было дано теоретическое обоснование необходимости формирования самостоятельной медико-биологической научной дисциплины — медицинской реабилитологии. В книге был представлен теоретический базис и фундаментальные методологические положения медицинской реабилитологии.

В этой книге, которая сформирована как учебно-методическое руководство, автором предпринята попытка, используя методологию теории функциональных систем, описать ряд гомеостатических и адаптационно-поведенческих функциональных систем жизнеобеспечения организма: их морфофункциональное строение; принципы организации и реализации; механизмы формирования компенсаторно-приспособительных реакций; основные патологические состояния той или иной функциональной системы и саногенетические механизмы в процессе реализации саногенеза.

Данная книга может быть рекомендована в качестве учебно-

методического руководства для теоретической подготовки врачей-реабилитологов. В ней приводится новая реабилитологическая интерпретация ряда базовых медико-биологических, физиологических и патофизиологических положений, что позволяет рекомендовать использование книги в качестве дополнительного учебного пособия при подготовке врачей других клинических специальностей. Книга может быть использована в учебных программах для студентов 6 курсов медицинских ВУЗов, врачей-интернов и клинических ординаторов, для постдипломной подготовки врачей по специальности медицинская реабилитация.

ПРЕДИСЛОВИЕ

В последние годы на фоне роста первичной заболеваемости населения в целом, в качестве общемировой тенденции отмечается увеличение количества хронических болезней, причем не только за счет увеличения продолжительности жизни. Рост количества хронических заболеваний отмечается также среди лиц молодого и среднего возраста. Недостаточная результативность восстановительного лечения и традиционной системы профилактических мероприятий вынуждают активизировать поиск более эффективных организационно-методологических решений.

В последнее время в практической медицине все более значимое место приобретает реабилитация. Реабилитация как процесс реализации комплекса мероприятий, направленных на восстановление социального и профессионального статуса инвалида, до недавнего времени использовалась в основном социальными службами. Но в последние десятилетия реабилитация становится все более востребованной и в медицинской отрасли. Она приобрела прикладное значение, прежде всего как процесс реализации комплекса медицинских мероприятий, направленных на достижение максимально полного выздоровления. Появление интереса практической медицины к реабилитации обусловлено осознанием мировым медицинским сообществом низкой эффективности усилий клинической медицины в деле восстановления и компенсации утраченных в процессе болезни физиологических функций организма.

«Восстановительным лечением» больных (именно такой термин общепринят) в зависимости от вида заболевания занимаются врачи самых различных специальностей (кардиологи, ортопеды, невропатологи и т. д.), используя при этом теоретические воззрения и практические приемы своей узкой специальности. Но недостаточная эффективность восстановительного лечения по отдельно взятой нозологии предопределило появление новой самостоятельной клинической дисциплины — медицинской реабилитации.

Система медицинской реабилитации развивается, но и в медицинской науке, и среди организаторов здравоохранения до сих пор ведутся споры о месте медицинской реабилитации в общей системе оказания медицинской помощи и об организационно-методических принципах построения реабилитационного процесса. Для иллюстрации этого утверждения следует привести некоторые определения медицинской

реабилитации, встречающиеся в научной медицинской литературе. «Реабилитация в *физиотерапии* — лечение больных с различными заболеваниями, травмами или другими увечьями для восстановления здоровья и нормальной функции организма или для предотвращения дальнейшего ухудшения течения болезни» (Статья «Реабилитация» на сайте Словари и Энциклопедии на Академике <http://dic.academic.ru/>). Показательно и такое определение: «Медицинская реабилитация или *восстановительное лечение*, представляет собой сложный процесс, в результате которого у больных создается активное отношение к нарушению здоровья и восстановление положительного отношения к жизни, семье, обществу» (*курсив мой*) (Разницын А. В., 2002 г.).

Таким образом, до сих пор до конца не определено: медицинская реабилитация — это лечение или самостоятельный вид медицинской помощи? Где же все-таки заканчивается лечение и начинается реабилитация? Кроме того, совершенно не понятно: «сложный процесс...» чего? Подобное понятийное и терминологическое «разнообразие» во многом дезориентирует и врачей, и организаторов здравоохранения. Справедливости ради следует сказать, что на эти вопросы в мировой научной литературе до сих пор нет общепринятых и однозначных ответов. Среди многочисленных научных публикаций по разделу «реабилитология» преобладают работы, посвященные описанию новых реабилитационных методик, и почти нет теоретических исследований по разработке научного фундамента, общетеоретических положений процесса медицинской реабилитации, хотя многие ученые и реабилитологи-практики справедливо указывают на необходимость поиска ответов на ряд вопросов концептуально-теоретического характера (Царегородцев Г. И., 1975. Алферова Т. С., 1995 г., Лосев Н. И., 1997 г., Ибатов А. Д., Пушкина С. В., 2007 г.). На наш взгляд во многом это обусловлено тем, что медицинская реабилитация как самостоятельная клиническая дисциплина во многом не имеет теоретической научной базы.

Может возникнуть вопрос: «А нужен ли вообще какой-либо теоретический базис для медицинской реабилитации?». В медицинской отрасли в последнее время преобладает убеждение о наибольшей эффективности узкоспециализированной медицины. Высказываются мнения о ненужности таких врачебных специальностей как врач лечебной физкультуры, мануальный терапевт, рефлексотерапевт, физиотерапевт, курортолог, реабилитолог и т. д., так как они всего лишь «методисты и не занимаются диагностикой, а выполняют назначения врачей других специальностей» (Деревянко И. С., 2004 г.).

Поэтому выполнять реабилитационные мероприятия вполне неплохо может и средний медицинский персонал. И, действительно, сегодня реабилитология преподается на факультетах высшего сестринского образования медицинских вузов (Институт медико-социальной реабилитологии г. Москва, Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова и т. д.). А последний учебник «Основы реабилитологии» (А. Д. Ибатов, С. В. Пушкина, 2007 г.), основанный на опыте преподавания данной дисциплины на факультете высшего сестринского образования, включает в себя «общие вопросы реабилитации (*а не реабилитологии — курсив мой*), вопросы физиотерапии, санаторно-курортного отбора и лечения, лечебной физкультуры, массажа и принципы реабилитации при патологии внутренних органов» (А. Д. Ибатов, С. В. Пушкина, 2007 г.).

Следует также напомнить, что такой врачебной специальности как «реабилитолог» нет, например, в России, а в некоторых странах специалист реабилитолог вообще может не иметь серьезного медицинского образования. Все эти факты свидетельствуют о том, что медицинская реабилитация оттесняется на обочину медицины и, возможно, перестанет через какое-то время быть самостоятельным видом медицинской помощи, сохранившись лишь как система вспомогательных мероприятий в рамках других клинических специальностей. По нашему мнению, эта негативная тенденция является результатом крайне «узкого» подхода западноевропейской платной системы медицинской реабилитации. Именно этот утилитарный «фельдшерский» подход к принципам построения медицинской реабилитации и медицинской профилактики, несмотря на все технические и методические достижения, не остановил рост хронической патологии и падение уровня общественного здоровья в западноевропейских странах. На их негативном опыте стало ясно — решение проблем реабилитации должно тесно увязываться с проблемами профилактики заболеваний. Поэтому область использования медицинской реабилитации следует рассматривать шире. Государству и обществу гораздо важнее поднять общий уровень здоровья населения, а не только вернуть к активной жизни инвалидов.

Развитие системы эффективной медицинской реабилитации с учетом сегодняшнего уровня общественного здоровья без сомнения можно отнести к числу важнейших медико-социальных задач современного здравоохранения. Но успешность ее решения определяется не только формированием организационно-кадровой и материально-технической базы системы реабилитации. Вряд ли возможно самостоятельное

и эффективное развитие системы медицинской реабилитации без перманентной разработки ее теоретического фундамента, в рамках которого были бы сформированы научно обоснованные принципы построения реабилитационного процесса. Именно это могло бы стать главной задачей медицинской реабилитологии — прикладной медико-биологической научной дисциплины, изучающей фундаментальные закономерности, механизмы, условия сохранения и развития здоровья, а также процессы выздоровления, восстановления утраченных в процессе болезни функций организма.

Следует признать, что медицинской реабилитологии как самостоятельной медико-биологической науки с четко определенным предметом изучения, принципами и методами исследования в настоящее время просто не существует. В последние годы предпринимаются попытки создания научных основ медицинской реабилитации в виде самостоятельной научной дисциплины — реабилитологии (Павленко С. М., 1967 г., Алферова Т. С., 2003 г., Лильин Е. Т., Доскин В. А., 2008 г.). Но, отдавая должное авторам за понимание необходимости этого, приходится констатировать, что методологические основы медицинской реабилитологии («методология — принципы построения, формы и способы научного познания» — БСЭ) как самостоятельной медико-биологической науки так до сих пор и не разработаны: четко не обозначены ни предмет, ни объект, ни методы исследования, ни научный терминологический инструментарий. Как нет в медицинских научных словарях и толкования понятия «реабилитология» как научной дисциплины (*lat.rehabilitatio* — *вновь приспособленный* + *греч. logos* — *учение, наука*).

В предыдущей книге «Основы медицинской реабилитологии» на основе классических современных знаний об организме человека автором был представлен теоретический базис процесса медицинской реабилитации. В монографии приводилось обоснование необходимости формирования в этом качестве самостоятельной прикладной медико-биологической научной дисциплины — медицинской реабилитологии, изучающей фундаментальные закономерности, механизмы, условия сохранения и развития здоровья, а также процессы выздоровления, восстановления утраченных в процессе болезни функций организма. В книге с современных научных позиций нами были изложены теоретические и медико-социальные предпосылки и теоретические истоки медицинской реабилитологии, раскрыты основные понятия, предмет, объекты и методы их исследования как прикладной, но самостоятельной

медицинской науки. В книге также давалось интегративное изложение ряда базовых медико-биологических положений, новых трактовок и определений таких понятий как «здоровье» и «болезнь», «лечение», «реабилитация» и «профилактика».

Возникла необходимость не только использовать знания и методы разных наук о человеке при формировании системного реабилитационного подхода, но и творчески переработать их под цели и задачи медицинской реабилитации, прежде всего для поиска эффективных способов максимального восстановления физиологических, а потом социальных и профессиональных функций человека. В этой системе координат реабилитации становился актуальным вопрос не этиологии и патогенеза болезни, а механизмов перехода организма от состояния здоровья к состоянию болезни (переходные состояния). Это стимулировало научное изучение феномена здоровья, определения его качественных и количественных параметров, с учетом не только физиологических критериев, но и множества средовых факторов, с которыми организм постоянно и динамически взаимодействует.

Теоретическим базисом медицинской реабилитации, как было показано в предыдущей книге, является комплексное и системное изучение общих закономерностей процесса сохранения здоровья и выздоровления как совокупности механизмов восстановления физиологических функций и противодействия болезни. При разработке основных положений медицинской реабилитологии были переформулированы такие основополагающие физиологические понятия как «гомеостаз», «адаптационные» и «компенсаторно-приспособительные реакции». В качестве базисного методологического подхода при разработке теоретических основ процесса реабилитации нарушенных функций были использованы положения теории функциональных систем П. К. Анохина. Теоретической основой для создания научного инструментария медицинской реабилитологии послужила клиническая физиология, а методической — функциональная диагностика. Из области патологической физиологии использованы такие понятия как «болезнь», «повреждение», «этиология», «патогенез», «саногенез» и т. д. Учение о реактивности и саногенезе С. М. Павленко стало основой для формирования фундаментальных положений о предмете исследования реабилитологии, а также разработки теоретических подходов к описанию саногенетических процессов в организме.

Но простое заимствование у вышеуказанных научных дисциплин теоретических воззрений, терминологии и исследовательских приемов

было невозможно без их концептуального переосмысления, так как решение объективных реабилитационных задач требует совершенно иной трактовки многих фундаментальных биологических понятий. Поэтому, не отрицая определенной преемственности и взаимосвязи с вышеуказанными научными дисциплинами, для реабилитологии нами было сформировано свое оригинальное исследовательское пространство. Например, в физиологии понятие «функциональные системы» рассматривается только в условиях физиологической нормы. В медицинской реабилитологии же необходима разработка понятия саногенетической функциональной системы. Патофизиология рассматривает патологические и санологические феномены в процессе развития болезни в их диалектическом единстве, но с позиций приоритетности повреждения (этиоцентрический подход). А в основу исследовательского подхода медицинской реабилитологии должна быть положена приоритетность изучения общих закономерностей именно процесса саногенеза (саноцентрический подход). Таким образом, медицинская реабилитология на основе взаимодействия с другими медико-биологическими науками формируется как самостоятельная прикладная научная дисциплина.

Медицинская реабилитология как самостоятельная научная дисциплина имеет *собственный предмет и методы исследования*. Главным предметом своего изучения реабилитология определяет *закономерности, механизмы, условия выздоровления и сохранения здоровья*. Исследуя феномены восстановления функциональных способностей организма в их биосоциальном единстве и активном взаимодействии с окружающим миром, реабилитология ставит целью изучить прежде всего *механизмы саногенеза* (реституция, регенерация, компенсация) в процессе развития болезни и выздоровления, а также *механизмы сохранения здоровья*. Примечательной особенностью медицинской реабилитологии является не только особое внимание к механизмам сохранения и развития здоровья, но еще и исследование *механизмов хронизации заболевания* как системы обеспечения длительного динамического сосуществования организма с болезнью. Если исследовательской основой патофизиологии служит направленный и порой острый эксперимент, то в реабилитологии в основе ее методических исследовательских подходов лежит динамическое исследование как отдельно взятой функции, так и их совокупностей в биосоциальном единстве. Резюмируя все вышесказанное, можно сделать вывод, что реабилитология — это наука, изучающая фундаментальные закономерности, механизмы и условия процесса выздоровления

и восстановления утраченных в процессе болезни функций организма.

Основная цель подготовки квалифицированного врача-реабилитолога — воспитание профессионального реабилитационного мышления, вытекает из сути реабилитационного процесса — активное и избирательное содействие саногенетическим механизмам организма. **Профессиональное реабилитационное мышление** складывается из: а) знания фундаментальных закономерностей, механизмов и условий выздоровления и сохранения здоровья; б) выработки навыков специализированного анализа и синтеза этиопатогенетических особенностей того или иного патологического процесса; в) овладения понятийным инструментарием и профессиональной терминологией; г) выработки первичных навыков и стереотипов врачебных действий по разработке реабилитационных и профилактических программ; д) знания реабилитационных методик и приемов моделирования реабилитационно-профилактического процесса, возможных для использования.

Врач-реабилитолог должен уметь подобрать многофункциональные методы содействия процессу саногенеза разного уровня и профиля. От достаточности и правильности выбора будет зависеть эффект реабилитации. Но для правильного подбора методов следует:

— Определить состояние пациента (этиопатогенетические механизмы) и состояние окружающей макро- и микросреды.

— Оценить структурно-функциональные возможности организма пациента для процесса реабилитации (саногенетические механизмы).

— Определить стратегию и тактику, цели и методы, их последовательность и комплексность в процессе реабилитации.

— Определить и создать необходимые условия для успешной реабилитации.

— Организовать эффективный поэтапный контроль за результатами.

Врач-реабилитолог должен владеть: базовыми знаниями по анатомии человека, нормальной и патологической физиологии, гигиене и санитарии, основами психологии, социологии и права. Он должен также знать лечебно-диагностические основы клинических дисциплин (терапия, хирургия, психиатрия), базовые диагностические принципы, методы функциональной диагностики и восстановительной медицины (ЛФК, физио- и бальнеотерапию, фито- и медикаментозную терапию, психотерапию и т. д.).

Настоящая монография является логическим продолжением предыдущей книги «Основы медицинской реабилитологии», в которой рассматривались общие понятия медицинской реабилитологии как

самостоятельной медико-биологической науки и предметно с позиций системного функционального подхода описывались основные функциональные системы организма: их морфофункциональное построение, принципы реализации, механизмы формирования реактивных ответных реакций как в условиях состояния здоровья (нормофункция), так и в условиях преморбиды и патологии.

В этой книге автором впервые предпринята попытка описать ряд гомеостатических адаптационно-поведенческих функциональных систем системно-организменного уровня: морфофункциональное их строение; принципы организации и реализации; механизмы формирования реактивных компенсаторно-приспособительных реакций; основные патогенетические состояния функциональной системы и саногенетические реакции в процессе реализации саногенеза.

Книга предназначена для научных работников, преподавателей вузов медицинского и биологического профиля, студентов старших курсов медицинских университетов, клинических ординаторов и врачей-интернов. Она также будет представлять несомненный интерес для врачей-реабилитологов лечебно-профилактических отделений стационаров, санаториев, реабилитационных отделений поликлиник, учреждений социальной защиты и организаторов здравоохранения. Автор заранее приносит благодарность всем его читателям, которые выскажут свои критические замечания и конструктивные предложения по его совершенствованию.

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость определенного пересмотра методологических подходов в здравоохранении осознана давно. Несмотря на огромные усилия, затрачиваемые всемирным здравоохранением на борьбу с болезнями, коренного перелома пока не достигнуто: заболеваемость повсеместно растет, молодеют и приобретают все более злокачественное течение целые классы болезней. Опыт последних десятилетий убедительно показал, что решить проблему сохранения здоровья населения в полном объеме вряд ли возможно в традиционных организационно-методических рамках системы здравоохранения, даже путем огромных финансовых вливаний. Так, например, в США 17% валового национального продукта тратится на медицину, а расходы на здравоохранение составляют соответственно 15% федерального бюджета и 20% бюджета штатов (темпы роста расходов — 15%, а темпы роста населения — 1,2%), но уровень здоровья населения продолжает снижаться.

Это обстоятельство объясняется не столько нежеланием врачей заниматься охраной здоровья или слабостью организационно-финансовых механизмов системы здравоохранения в целом, сколько традиционным методологическим подходом к пониманию биологической сути тандема понятий «болезнь—здоровье», который в упрощенном виде можно выразить тезисом: «отсутствие болезни (симптомов) есть здоровье». Практической медициной до сих пор не в полной мере осознан тот факт, что охрана здоровья людей и лечение больных людей совершенно разные, самостоятельные, а во многом и разнонаправленные отрасли медицины, и совмещение функций охраны здоровья и оказания лечебно-диагностической помощи больным в одной организационной структуре крайне неэффективно. Больной и здоровый человек требуют совершенно разных медико-биологических подходов и медицинских технологий, следовательно, разной подготовки медицинских специалистов.

В медицинской науке уделяется большое внимание вопросам разработки новых теоретических знаний и практических технологий диагностики и лечения многих заболеваний, однако, научной методологической проработки собственно самой проблемы здоровья явно недостаточно. Необходимость приоритетного изучения общих закономерностей процесса сохранения здоровья и выздоровления как совокупности механизмов восстановления физиологических функций

и противодействия болезни предопределили рождение самостоятельной медико-биологической научной дисциплины — медицинской реабилитологии.

Появление интереса практической медицины к реабилитологии было обусловлено осознанием мировым медицинским сообществом недостаточной эффективности усилий клинической медицины в деле восстановления и компенсации утраченных в процессе болезни физиологических функций организма. Кроме того, существенный рост хронической патологии в последние десятилетия обусловил необходимость приоритетного изучения общих закономерностей процесса саногенеза. Стало очевидным, что требуется выработать концептуально новый, фундаментальный медико-биологический подход, сделав акцент на использовании физиологических возможностей организма в условиях реальной жизни, нацеливая общество (а не только врача) на активный поиск механизмов повышения устойчивости и активного восстановления утраченных в процессе болезни функций.

Как известно, в медицинской науке преобладает морфофункциональный подход, предполагающий изучение организма (клетки, ткани, органа и т. д.) через исследование изменений его структуры в процессе жизнедеятельности. Но в последние десятилетия стала ощутимой переориентация медицинской науки с изучения собственно болезни на изучение взаимодействия организма человека как части глобальной экологической системы с внешней средой. Все более явственно осознается мысль о том, что именно нарушение этого взаимодействия и может привести к возникновению болезни. Многие медико-биологические науки методологически и методически неразрывно связаны с социальной и профессиональной жизнью индивида. Разработка принципов и методов оценки экологической нагрузки на организм обусловила необходимость включения в структуру исследования изучение социальных и профессиональных факторов, механизмов взаимодействия человека и среды обитания, то есть более глубокого представления о социально-экономических, медико-социальных механизмах взаимодействия индивида с окружающей средой. Тезис: «среда обитания — источник повреждающего воздействия на организм и главная причина развития болезней», стал даже в какой-то мере абсолютизироваться: стала прослеживаться тенденция восприятия экологического фактора как главного и чуть ли не единственного мотива развития болезни. Вследствие определенной методологической узости и ограниченности современной науки, организму в системе «человек—

среда обитания» стала отводиться исключительно пассивная роль. Однако представляется все же более верным подход, рассматривающий причину болезни не столько в возрастающей агрессии среды обитания, сколько в неспособности организма адекватно противостоять этой агрессии.

Но для изучения динамического взаимодействия организма с окружающим миром необходимо использовать исследовательский подход несколько иной методологически. Необходимость изучения качества и количества динамических физиологических ответных реакций организма на возмущающее воздействие среды обусловила изменение методологии изучения организма. В последнее время все более широко стал использоваться системный функциональный подход, предполагающий исследование не столько абсолютных, в том числе и структурных признаков, сколько относительных динамических показателей, характеризующих функциональные потенции той или иной функциональной системы в процессе реализации той или иной функции.

Функциональный системный подход в медицине — изучение динамического системного взаимодействия организма человека со средой и оценки результата этого взаимодействия через призму теории развития болезни — потребовал частичного пересмотра характеристик двух составляющих этого взаимодействия. Внешняя среда традиционно рассматривалась исследователями как совокупность факторов болезнетворного воздействия на организм (этиологический фактор) или в качестве условий развития болезни. В рамках функционального системного подхода потребовалась оценка каждого в отдельности и всей совокупности факторов внешней среды с позиций механизмов их взаимодействия и сопряженности с организмом при реализации жизненных функций.

Часть I. ОБЩАЯ РЕАБИЛИТОЛОГИЯ

ГЛАВА I. Методологические аспекты медицинской реабилитологии. Системный и функциональный методологический подход в медицине. Функциональные системы организма: принципы динамической организации, типовая структура и механизмы деятельности. Структуры управления в организме. Системогенез

В медико-биологических науках вопрос методологии всегда стоял довольно остро, вызывая на всем протяжении развития научной мысли многочисленные споры. Большинство ученых, определяя понятие «методология», придерживаются мнения, что методология представляет собой совокупность теоретических подходов, определяющих принципы исследования и сущность изучаемого предмета. Суть методологии состоит не только в том, чтобы ответить на вопрос: какие методы и методики используются при исследовании, но и определить, прежде всего, предмет исследования науки и принципы построения исследовательского процесса. Отсюда методология делится на две части: а) учение об исходных теоретических основах и принципах познания; б) обоснование способов и приемов исследования, опирающихся на эти основы. Если говорить о методологии в этом контексте, то неизбежно встает вопрос: каково направление и на каких принципах возможно построение методологии в медико-биологических науках. То есть, каков способ организации научной деятельности (исследований), направленный на получение новых знаний о закономерностях, взаимосвязях и механизмах жизнедеятельности биологических организмов. При определении способа познания следует исходить из природы предмета изучения.

В последние десятилетия в медико-биологических науках произошел качественный переворот в области методологии исследований живой материи. Предметный подход — традиционный исследовательский методологический прием, обусловленный методическими возможностями, на протяжении долгого времени преобладал в медико-биологической науке. Морфологические структурные исследования закономерно стали тем

фундаментом, на котором были заложены основы всех медицинских дисциплин. Без первичных знаний о структуре ткани, органа, системы и организма невозможно было подойти к исследованию ее жизнедеятельности.

Появившиеся качественно новые методические возможности, углубление познаний о законах построения живой материи, а также осознание исследователями того факта, что структура и функция неразрывно связаны и взаимообусловлены, инициировали трансформацию предметного методологического подхода в новый — морфофункциональный подход. С изменением методологии научного исследования последовательно претерпевали изменения и базовые медико-биологические понятия. По-иному определялся предмет и цель исследования. В свете морфофункционального методологического подхода предметом исследования стали структурные изменения в процессе реализации той или иной функции ткани, органа, системы или организма. Морфофункциональный подход и по сей день превалирует в медицинской науке.

Так как интегральным объектом изучения в медико-биологических науках является живой организм, который имеет сложную многоуровневую структуру и полифункциональную модальность, то начиная с работ Л. Ф. Бергаланфи, в биологии и медицине постоянно присутствует системный подход. Системный подход в исследовании живых организмов в последние годы принимал разные формы. Так кибернетический подход предполагает изучение биологических систем с позиций теории управления (Р. Винер). Иерархический системный подход предполагает рассмотрение биологических процессов через взаимодействие его составных частей, в развитии от простого к сложному: молекула — клетка — ткань — орган (Парин В. В., Баевский Р. М., Чернух А. М. и др.). Мультикомпонентный и мультипараметрический принцип В. А. Шидловского предполагает исследовательский подход с позиций обеспечения одной и той же функции разным набором физиологических механизмов. Таким образом, в настоящее время наиболее прогрессивным принципом построения методологии в медико-биологических науках следует считать *системный подход*.

Системный подход — это направление методологии научного исследования, в основе которого лежит рассмотрение сложного объекта как целостного множества элементов в совокупности отношений и связей между ними, то есть рассмотрение объекта как системы (система — совокупность элементов и связей между ними). Говоря о системном

подходе, можно говорить о некотором обобщенном исследовательском подходе. При этом системный подход является не столько методом решения задач, сколько методом постановки задач. Как говорится, «правильно заданный вопрос — половина ответа». Системный подход — это исследовательский подход, при котором любая система (объект) рассматривается как совокупность взаимосвязанных элементов (компонентов), имеющая выход (цель), вход (ресурсы), связь с внешней средой и обратную связь. С точки зрения системного подхода, организм — это система, имеющая цель своего существования, целевую функцию и состоящая из менее сложных подсистем (функция — процесс, происходящий внутри системы и имеющий определённый результат). Поэтому практически все современные медико-биологические науки построены по системному принципу. Системный подход представляет собой форму приложения теории познания и диалектики к исследованию процессов в биологических организмах (процесс — динамическое изменение системы во времени). Его сущность состоит в реализации требований общей теории систем, согласно которой каждый объект в процессе его исследования должен рассматриваться как большая и сложная система и, одновременно, как элемент более общей системы. В узко методическом смысле системный подход требует применения системных (комплексных) методов к исследованию явлений и процессов в живой биологической системе, в которой выделены элементы внутренних и внешних связей.

Основные принципы системного подхода (системного анализа):

1. *Целостность*, позволяющая рассматривать одновременно систему как единое целое и в то же время как подсистему для вышестоящих уровней.

2. *Иерархичность строения*, т. е. наличие множества (по крайней мере двух) элементов, расположенных на основе подчинения элементов низшего уровня, — элементам высшего уровня. Реализация этого принципа хорошо видна на примере любой конкретной организации. Как известно, любая организация представляет собой взаимодействие двух подсистем: управляющей и управляемой. Одна подчиняется другой.

3. *Структуризация*, позволяющая анализировать элементы системы и их взаимосвязи в рамках конкретной организационной структуры. Как правило, процесс функционирования системы обусловлен не столько свойствами ее отдельных элементов, сколько свойствами самой структуры.

4. *Множественность*, позволяющая использовать множество кибернетических, экономических и математических моделей для описания

отдельных элементов и системы в целом.

Но понятие «системный подход» в методологии медико-биологических исследований, неизбежно должно быть дополнено и понятием структурности (структура — устойчивая картина взаимоотношений между элементами системы), так как диалектическая взаимообусловленность структурных признаков и функционально-системных процессов в живых биологических системах хорошо известна.

Следует указать ряд аспектов, которые необходимо исследовать при реализации системно-структурного подхода в медико-биологических науках:

1. *Системно-элементный* — выявление элементов, составляющих данную систему.

2. *Системно-структурный* — выяснение внутренних связей и зависимостей между элементами данной системы, позволяющих получить представление о строении и структурной организации исследуемого объекта;

3. *Системно-интеграционный* — определение совокупности качественных свойств системы, обеспечивающих ее целостность и особенность;

4. *Системно-функциональный* — выявление функций, для выполнения которых созданы и существуют соответствующие объекты;

5. *Системно-коммуникационный* — выявление внешних связей данного объекта с другими, то есть его связей с окружающей средой;

6. *Системно-эволюционный* — выяснение условий во времени возникновения исследуемого объекта, пройденные им этапы, современное состояние, а также возможные перспективы его развития.

Кроме того, само исследование должно начинаться с отработки таких аспектов:

1. *Системно-целевой* — научное определение целей исследования, их взаимной увязки между собой;

2. *Системно-ресурсный* — выявление ресурсов, требующихся для решения той или иной проблемы;

Динамический характер процессов жизнедеятельности живых систем требовал не только системности, но и новых исследовательских принципов и методов, позволявших изучать максимально оперативно и неинвазивно механизмы формирования физиологических реакций организма. С разработкой все более совершенных методов исследования и получением все более объективных знаний о фундаментальных законах и механизмах

жизнедеятельности биологических систем объектом исследования в свете новых методических возможностей становятся физиологические функции как основа биологической жизнедеятельности.

Представления о системной организации физиологических функций зародилось еще в научной школе выдающегося русского физиолога И. П. Павлова в связи с исследованием условных рефлексов. Но И. П. Павлов понимал ограниченность рефлекторной теории для комплексного понимания работы целого организма. Многие выработанные им физиологические представления (динамический стереотип, торможение условнорефлекторной деятельности и пр.) по существу явились первыми попытками формирования общего понятия системности в деятельности живых организмов. «Человек есть, конечно, система в высочайшей степени саморегулирующаяся, сама себя поддерживающая, восстанавливающая...». Но, несмотря на эти воззрения до сих пор еще используется классификация физиологических систем организма, в основу которой положен все тот же морфофункциональный, органнй принцип (физиология почек, физиология печени, физиология нервной системы и т. д.). Так, например, в систему пищеварения включены в основном органы желудочно-кишечного тракта. Однако известно, что в обеспечении функции питания в широком смысле принимают участие ткани и органы, входящие по этой классификации в другие физиологические системы. Например, сердечно-сосудистая система осуществляет транспорт питательных веществ, а нервная и эндокринные системы — управление процессами пищеварения.

Нацеленность на изучение взаимосвязи тонких механизмов жизнедеятельности организма инициировало необходимость дальнейшей трансформации методологического исследовательского подхода. Традиционный системный, но морфофункциональный подход в медико-биологической науке не позволял комплексно моделировать процесс организации функционирования живых систем и использовать полученные знания в практической плоскости. Клинической практикой было доказано, что эффективность терапии во многом определяется сроками ее начала: чем раньше начнешь, тем быстрее и легче вылечишь. Современные функциональные методы позволяли исследовать реализацию той или иной функции органа или системы с сохранением их морфофункциональной целостности, что являлось более объективным отражением жизни биологического организма. Это, в свою очередь, требовало понимания интегральных механизмов формирования физиологических функций и их нарушений на самом раннем этапе развития болезни. Все выше

приведенные обстоятельства вызвали необходимость использования уже иного методологического инструментария. Первым, кто применил понятие «интеграция» к функциям в частности нервной системы, был Ч. Шеррингтон. Русская физиологическая школа И. М. Сеченова внесла не менее существенный вклад в развитие представлений об интегративной деятельности нервной системы. Самым же знаменательным в исследованиях русских физиологов явилось распространение идеи интеграции на функции высших отделов ЦНС, определяющих, в частности, поведение живых существ. Принципиально новый, революционный шаг в развитии представлений об интегративной деятельности физиологических систем и мозга сделал А. А. Ухтомский своим выдающимся учением о доминанте. На основе разработки базисных понятий постепенно складывалось представление о динамической системе организации деятельности живого организма, которая была «отлажена» живыми системами в течение миллионов лет эволюционного развития.

Были сформулированы базирующиеся на информационном взаимодействии **общие принципы построения целостного организма:**

1. *Принцип корреляции* — согласованное функционирование и взаимодействие в целостном организме при реализации физиологических процессов его отдельных структурных элементов, с сохранением при этом присущей каждому из них только его функции. Примером коррелятивных связей может быть согласованная работа сердца и легких, печени и поджелудочной железы.

2. *Принцип регуляции* — организация взаимодействия элементов в организме на основе целенаправленного подчинения одной структуры другой с целью согласованного действия в интересах целого организма. Регуляция осуществляется нервным, гуморальным и нейрогуморальным способами. Нервная регуляция осуществляется с помощью нервной системы, как правило быстро. Гуморальная регуляция реализуется за счет веществ, циркулирующих в жидких средах организ-

ма — крови, лимфе, цереброспинальной, межклеточной и клеточной жидкостях, как правило относительно медленно. К факторам гуморальной регуляции относят олигопептиды, гормоны, медиаторы и другие биологически активные вещества. В целостном организме гуморальная и нервная регуляция осуществляются в форме нейрогуморальной регуляции. Например, первичное действие гуморальных факторов на нервные центры трансформируется во вторичное распространение управляющего сигнала по нервным путям на периферические структуры. На одну и ту же ткань распространяются одновременно и нервные,

и гуморальные регулирующие влияния, из которых первые реализуются быстро и действуют кратковременно, в то время как гуморальные осуществляются позднее, но более продолжительно.

3. *Принцип рефлекторности* — в основу организации физиологической функции в качестве элементарной единицы положен рефлекс. Рефлекс — отраженная ответная реакция организма на различные воздействия, осуществляемая посредством нервной системы. Фактором, инициирующим любой рефлекторный ответ, является стимул, который может действовать на организм как извне, так и из его внутренней среды. Структурно-функциональной основой рефлекса любой сложности является рефлекторная дуга, которая включает следующие компоненты: рецептор, афферентные (чувствительные) нервные пути от рецептора к нервному центру, нервный центр (нейрон), эфферентный (эффекторные) нервные пути от нервного центра к эффектору и эффектор. Возбуждение по рефлекторной дуге распространяется поступательно от рецепторов к эффекторам. В качестве эффекторов выступают мышечная, секреторная, нервная и другие виды тканей, со своими специфическими ответами. Рефлекс проявляется только при целостности всех составляющих компонентов рефлекторной дуги. Рефлекторные реакции последовательно разворачиваются в причинно-следственных отношениях от действующих на рецепторы стимулов до ответной реакции организма. Ряд рефлексов характеризуются постоянством (спинальные), а рефлексы головного мозга, особенно условные, обладают выраженной пластичностью. В настоящее время структурная основа рефлекса часто рассматривается как кольцевая организация, в которой эффекторы постоянно сигнализируют в соответствующие центры об изменениях своего состояния под действием тех или иных раздражителей.

4. *Принцип саморегуляции* — форма взаимодействия структурно-функциональных элементов в организме, при которой отклонение параметров той или иной функции от уровня, обеспечивающего нормальную жизнедеятельность, например оптимальный клеточный метаболизм, является причиной возникновения регулирующего сигнала. Этот принцип проистекает из представления о постоянстве внутренней среды организма (гомеостазис).

5. *Принцип самоорганизации* — взаимодействие структурно-функциональных элементов в организме, при котором периодически возникающие потребности инициируют периодически их специфическую организацию и последовательное их взаимодействие в процессе удовлетворения этих потребностей. Эти организации при достижении

полезного результата фиксируются в виде тех или иных относительно устойчивых структурно-функциональных конгломератов, которые позволяют предвидеть результат, что дает возможность оптимально организовать наиболее успешное удовлетворение жизненно важных потребностей. Эти морфофункциональные системы саморегуляции в организме стали называть функциональными системами.

Одним из вариантов системного подхода в оценке физиологических функций организма явилась теория функциональных систем, разработанная П. К. Анохиным. Более полувека назад выдающимся русским ученым П. К. Анохиным (1935 год) для понимания фундаментальных законов жизни биологических организмов была предложена теория функциональных систем. Возникнув на основе учения И. П. Павлова об условных рефлексах, теория функциональных систем явилась его творческим развитием. Многие функции живых организмов, отнесенные в классической физиологии к рефлексам, можно рассматривать как функциональные системы. Например, рефлекс растяжения скелетных мышц есть система регуляции длины мышцы, поскольку при всяком растяжении мышцы и, следовательно, изменении ее длины данный рефлекс противодействует возникшему нарушению гомеостаза, вызывая сокращение мышцы. Точно так же барорецепторный рефлекс может рассматриваться как компонент процесса регуляции системного артериального давления. Проявление рефлекса Генри-Гауэра есть регуляция объема воды в организме. Кожные вазомоторные рефлексy, возникающие в ответ на изменения температуры кожи, служат частью системы температурной регуляции. Когда регулируемый физиологический параметр изменяется, рефлекс возвращает его к нормальному значению, а выработка условного рефлекса есть, по существу, процесс организации (или модификации) новой функциональной системы.

Таким образом, функциональная система в отличие от рефлекторной дуги имеет замкнутую циклическую и динамическую организацию и базируется на совокупности рефлексов. Результат действия функциональной системы выступает как системообразующий ее фактор. Полезным, адаптивным для организма результатом является, в первую очередь, наиболее эффективное обеспечение различных сторон его жизнедеятельности при сохранении гомеостаза, максимально возможное удовлетворение различных его биологических и социальных потребностей. Если рефлекторная теория позволяла изучать отраженные (рефлекторные) реакции организма в процессе его жизнедеятельности, то теория функциональных систем позволяет уже изучать механизмы саморегуляции

и самоорганизации его физиологических функций. Теория функциональных систем по существу явилась творческим продолжением и развитием рефлекторной теории. Она позволила обосновать в медико-биологических науках и, в первую очередь, в физиологии новый методологический подход — системный функционально-структурный (функционально-морфологический) подход, который позволил перейти от традиционного описательного изучения физиологических реакций живого организма на разнообразные стимулы к изучению их внутренней сущности: механизмов формирования и их реализации, к пониманию фундаментальных биологических явлений. Он позволял по-иному взглянуть на уже известные, но не всегда понятные до конца феномены, а также открывал не только новые горизонты научных исследований, но и позволял изменить принципы практического использования полученных знаний. Сегодня теория функциональных систем является приоритетной в области физиологической кибернетики. Теория функциональных систем позволяет универсально описать все многообразие самоорганизующихся и саморегулирующихся физиологических механизмов организма в постоянном и динамическом его взаимодействии с внешней средой. Теория функциональных систем позволяет понять, каким образом организм с помощью одних и тех же механизмов саморегуляции обеспечивает протекание в оптимальных рамках всех процессов его жизнедеятельности в меняющихся условиях внешней среды. Не менее значим системный, функциональный подход для понимания принципов социального и профессионального взаимодействия индивида и общества.

Исходя из всего вышесказанного совершенно понятно, что в основу методологии медицинской реабилитологии следует также положить системный подход реализуемый через теорию функциональных систем П. К. Анохина. Именно эта методология позволяет по-иному взглянуть на уже известные, но не всегда понятные до конца биологические феномены, а также дает возможность изменить принципы практического использования полученных знаний.

Итак, ***функциональная система** — динамическое, центрально-периферическое интегративное построение, избирательно включающее в свою деятельность на основе саморегуляции различные по своей природе центральные и периферические структуры (ЦНС, органы и ткани), которые взаимодействуют друг другу для достижения полезных для организма результатов.*

В функциональных системах различного назначения и уровня

просматривается однотипный принцип организации, получивший название «*изоморфизм*» — функциональная система любого уровня организации имеет принципиально однотипную структуру и включает в себя следующие общие и универсальные для разных систем периферические и центральные механизмы.

1. «*Полезный приспособительный результат*» — ведущий фактор образования функциональной системы и показатель ее деятельности, которая направлена на обеспечение эффективной жизнедеятельности организма в биологическом и социальном плане. В качестве полезных для организма приспособительных результатов, необходимых для успешного выживания и обеспечивающих адаптивный эффект могут выступать: а) результаты метаболических реакций в тканях в виде оптимального контрольного биологического параметра организма; б) изменение гомеостатических показателей внутренней среды организма (уровень кровяного давления, концентрация газов, количество форменных элементов крови, температура, осмотическое давление и т. д.). В качестве полезного приспособительного результата могут выступать результаты поведенческой деятельности, удовлетворяющие ведущие биологические и социальные потребности организма (питание, дыхание, размножение, самосохранение, социальное положение, профессиональные навыки и т. д.). Полезным приспособительным результатом могут также являться результаты обобщенной групповой деятельности животных, а также психической и социальной деятельности человека. Многообразие полезных для организма приспособительных результатов указывает на то, что число функциональных систем организма, обеспечивающих различные аспекты жизнедеятельности организма, чрезвычайно велико.

2. «*Рецепторы результата*» — сенсорные анализаторы результата (проприорецепторы, висцерорецепторы, зрительно-слуховые и т. д.), отслеживающие какой-либо физиологический параметр.

3. «*Обратная афферентация*» — информационные, нервные и гуморальные механизмы передачи информации от периферических рецепторов результата в центральные аналитические структуры функциональной системы,

4. «*Исполнительные структуры*» — соматовегетативные, нейроэндокринные структуры (клетки, ткани и органы).

5. «*Центральная архитектоника*» — избирательное объединение нейроэндокринных структур разного уровня. Если понятия «рецептор результата», «обратная афферентация» и «исполнительные структуры» достаточно знакомы и понятны в традиционном морфологическом смысле,

то термин «центральная архитектоника» требует особого пояснения.

Все элементы «центральной архитектоники» являются структурами систем управления и регуляции в общепринятом морфофункциональном смысле. Все системы регуляции можно разделить на: **информационную, гуморальную и нервную систему управления.**

1. *Информационная система* представляет собой гипотетическую совокупность энергетических каналов и меридианов, описанную восточной (тибетской) медициной, посредством которой осуществляется информационная регуляция, то есть передача сигналов кодированной информации (по-видимому электромагнитной природы), которая может быть использована клеткой, тканью, органом или какой-либо системой как побудительный мотив для реагирования. Это позволяет с определенной долей допущения рассматривать информацию как регуляторный стимул, как первичный элемент системы управления. Отличительной особенностью такой регулирующей системы является отсутствие какого-либо императива (обязательности исполнения). Полученная извне информация может быть воспринята живой системой как руководство к действию, или может быть, в силу каких-то внутренних причин, и проигнорирована. Но несмотря на то, что информационная система регуляции в живых системах, вероятно, филогенетически самая древняя и давно используется в восточной (тибетской) медицине, западной медико-биологической наукой она еще не достаточно хорошо изучена и используется лишь в практике рефлексотерапии.

2. *Гуморальная система* регуляции является филогенетически более молодой, чем предыдущая. Информационным носителем в ней является молекула химического вещества различной природы. Передача информации происходит за счет структурного взаимодействия информационной молекулы и специфического клеточного рецептора. Гуморальная система представляет собой систему специализированных клеток и состоит из:

А) центральной части, которая представлена эндокринными железами — специальными органами, синтезирующими гормоны — информационные молекулы, достигающие клеток-мишеней посредством крови;

Б) периферической тканевой (паракринной) системы, которая представлена клетками ткани (APUD-система), синтезирующими тканевые биологически активные вещества, достигающие клеток мишеней посредством диффузии через межклеточные пространства. Гуморальная регуляция осуществляется гораздо медленнее, чем другие ее виды. Кроме

того, гуморальная регуляция не предполагает непосредственную оценку эффекта регулирования ввиду отсутствия в большей ее части полноценной обратной связи. Адаптация сигнала управления к эффекту регулирования возможна лишь косвенным способом: чем больше концентрация в крови не взаимодействовавших с клетками-мишенями информационных молекул, тем меньшее количество их в дальнейшем синтезируется (отрицательная обратная связь). Но в отличие от информационной регуляции, гуморальная система предполагает безусловное реагирование со стороны клетки-мишени на регуляторный стимул.

3. Нервная система — это совокупность нервных клеток (нейронов) и их отростков, представленная связанными друг с другом образованиями (ядра, ганглии, нервные центры), обеспечивающими восприятие, обработку, передачу, хранение и воспроизведение информации с целью адекватного взаимодействия организма с изменяющейся окружающей средой, организации оптимального функционирования органов, систем и организма в целом. В основе строения НС лежит рефлекторный принцип и рефлекторная дуга. Нервная система регуляции является самой филогенетически молодой. Электрическая передача регулирующего сигнала и рецепторное восприятие позволяет организму немедленно реагировать на изменение факторов окружающей среды или на изменение своего внутреннего состояния. При этом нервная регуляция точно так же, как и гуморальная, предполагает безусловное реагирование со стороны клетки-мишени на регуляторный стимул. Но в отличие от гуморальной системы нервная регуляция позволяет оценить эффект регуляторного усилия (рефлекторное кольцо).

Традиционно по анатомо-морфологическому признаку нервную систему подразделяют на:

1. *Центральную нервную систему (ЦНС)*, которая представлена головным и спинным мозгом:

А) головной мозг — регулирует взаимоотношения организма с окружающей средой, регулирует функции и управляет поведенческими реакциями;

Б) спинной мозг — реализует соматические и вегетативные рефлексы.

2. *Периферическую (соматовегетативную) нервную систему* — представлена нейроган-глионарными образованиями, лежащими за пределами ЦНС.

По морфофункциональному принципу НС условно подразделяют на соматическую и вегетативную нервную системы.

1. *Соматическая нервная система* — понятие, введенное для

определения системы восприятия внешних раздражителей и организации двигательных реакций, осуществляемых скелетной мускулатурой. Нервные образования соматической нервной системы в виде чувствительных и эффекторных нейронов лежат в различных отделах ЦНС (головной и спинной мозг). Соматическая нервная система имеет ярко выраженное сегментарное строение (сегмент — участок тела в поперечном сечении, иннервируемый каждой парой спинномозговых корешков). Нейромедиатором (передатчиком нервного сигнала) в соматической системе служит ацетилхолин.

2. *Вегетативная нервная система (ВНС)* — иннервирует гладкую мускулатуру, соединительные ткани внутренних органов, кровеносных и лимфатических сосудов, кожу, и железы внутренней секреции. Регулирует вегетативные функции внутренних органов: кровоснабжение и трофику всех тканей организма. ВНС регулирует процессы адаптации и функциональных переходов (работа—покой) тканей организма. Вегетативная нервная система иногда определяется как автономная нервная система, так как ее деятельность в слабой степени поддается произвольному контролю. ВНС имеет двухнейронный принцип строения. По сравнению с соматической нервной системой ВНС имеет меньшую возбудимость, скорость проведения возбуждения, более длительный потенциал действия и временную и пространственную суммацию возбуждения. Выделение ВНС условно, так в системных реакциях организма вегетативные функции тесно переплетены с соматическими. Вегетативная нервная система имеет менее выраженное сегментарное строение. ВНС состоит из центральных и периферических частей. Нейроны ВНС образуют вегетативные центры, располагающиеся в ЦНС на спинальном, бульбарном и мезэнцефалическом уровне, в гипоталамусе, мозжечке, ретикулярной формации и коре больших полушарий. Центры ВНС находятся в постоянном тоническом напряжении, за счет афферентных влияний со стороны соматической и периферических отделов самой ВНС. В вегетативной нервной системе различают три отдела: симпатический, парасимпатический и метасимпатический отдел.

А) *симпатический отдел*. Первые нейроны расположены преимущественно в заднем гипоталамусе, в среднем и продолговатом мозге, а также в передних рогах грудных и поясничных сегментов спинного мозга. Аксоны нейронов покрыты миелиновой оболочкой и проводят медленные возбуждения. Они контактируют с нейронами второго порядка, расположенными в ганглиях, которые в виде двух цепочек («паравертебрально») идут вдоль позвоночника (симпатический ствол).

Часть нервных волокон идет через эти ганглии не прерываясь и заканчиваются в ганглиях, лежащих дальше от позвоночного столба («превертебрально»), но достаточно удаленно от иннервируемых тканей. Ганглии за счет нервных соединений широко между собой анастомозируют. Длинные аксоны ганглионарных нейронов не имеют миелиновой оболочки и представлены быстропроводящими волокнами. Они иннервируют диффузно все внутренние органы и ткани организма. Нейромедиатором в симпатической системе служат ацетилхолин и норадреналин. Основные симпатические эффекты связаны преимущественно с усилением катаболических реакций организма и активацией функциональных систем: увеличение частоты и силы сердечных сокращений, повышение артериального давления, расширение бронхов, зрачков (но торможение моторики ЖКТ), усиление метаболизма, повышение температуры тела

Б) *парасимпатический отдел*. Первые нейроны расположены преимущественно в передних отделах гипоталамуса, среднем и продолговатом мозге, а также в крестцовых сегментах спинного мозга. Нейроны второго порядка расположены в ганглиях рядом с глазным яблоком, слюнными железами, а также рядом или на поверхности внутренних органов грудной и брюшной полости, таза и наружных половых органов. Короткие аксоны ганглионарных нейронов не имеют миелиновой оболочки и представлены быстропроводящими волокнами. Они ограниченно иннервируют ткани внутренних органов за счет ограниченного анастомозирования на уровне периферических ганглиев. Кроме того, парасимпатическая иннервация не представлена в надпочечниках, мышцах и сосудах. Нейромедиатором в парасимпатическом отделе является ацетилхолин. Парасимпатическая стимуляция оказывает тормозное действие на функции организма. Ослабление работы внутренних органов проявляется в уменьшении частоты и силы сердечных сокращений, снижении артериального давления, объема легочной вентиляции и температуры тела, снижении возбудимости нервных структур, уменьшении метаболизма, и температуры тела. При этом усиливается моторика ЖКТ.

В) *метасимпатический отдел* — комплекс микроганглиев, расположенных в тканях стенок органов (интрамурально). По своей структурной организации биохимии и функциональным свойствам они подобны ядерным образованиям в ЦНС. Метасимпатический отдел взаимосвязан с другими отделами ВНС, а также с ЦНС. В то же время ее центры в большей степени чем другие отделы ВНС обладают автономией и полноценными независимыми рефлекторными контурами,

регулирующими эффекторными системами органа. Метасимпатическим микроганглионарным образованиям присуще определенное свойство «автоматии» — способности ритмически генерировать регуляторные импульсы с определенной частотой и амплитудой без инициации извне. Метасимпатический отдел содержит, кроме холинэргических и адренергических нервных элементов, серотонин-, пуриновые и пептидергические. Нейромедиатором в метасимпатическом отделе является ацетилхолин, норадреналин, АТФ, АДФ, аднозин, ВИП.

Возвращаясь к рассмотрению понятия «центральная архитектура», следует повторить, что в это условное объединение избираются вовлекаются спинальные и подкорковые аппараты, отдельные зоны коры головного мозга, включая отдельные на нервных клетках синапсы и рецепторы приведенных выше систем управления.

Следует сказать, что в функциональных системах разного уровня можно увидеть определенные различия в организации деятельности «центральной архитектуры» и процессов саморегуляции. Так, в большинстве функциональных систем гомеостатического уровня «центральная архитектура» представлена только внутренними механизмами генетически детерминированными механизмами саморегуляции. Полезные приспособительные для организма механизмы результаты деятельности этих функциональных систем обеспечиваются в основном вегетативными, не контролируемые произвольно механизмами. Центральная архитектура этих систем, как правило, представлена на стволовом или лимбическом уровнях. К подобным системам можно отнести функциональные системы, определяющие оптимальные для метаболизма уровни массы крови, форменных элементов, уровня рН, кровяного давления.

Другие функциональные системы гомеостатического уровня имеют внешнее звено саморегуляции (взаимодействие с внешней средой), например функциональная система дыхания — произвольная регуляция частоты дыхания.

Третью разновидность функциональных систем гомеостатического уровня представляют системы с активным внешним звеном саморегуляции: целенаправленное поведение животных во внешней среде, например активный поиск укрытия при перегреве или активный поиск пищи при голоде. Центральная архитектура этих функциональных систем непременно включает в себя структуры и коркового уровня. В функциональных системах группового уровня роль центральной архитектуры выполняют, как правило, лидирующие особи.

В функциональных системах популяционного и социального уровней полезный приспособительный результат непосредственно с метаболическими потребностями не связан, хотя может косвенно их обеспечивать. Примером такой системы может служить система, направленная в своей деятельности на получение и усвоение новых знаний.

Рассмотрим основные принципы организации функциональной системы.

1. Принцип избирательности.

Избирательное вовлечение (мобилизация) предполагаемым результатом деятельности в функциональную систему тех или иных органов и тканей является основным принципом организации функциональных систем. Для обеспечения своего, запрограммированного полезного приспособительного результата в нее избирательно объединяются тканевые элементы различного уровня, принадлежащие к различным анатомическим образованиям. Для обеспечения, например, процесса внешнего дыхания организма в функциональную систему избирательно объединяются элементы разных структурно-функциональных уровней и систем, необходимые для реализации данной функции: отдельные ткани различных органов, механизмы нервной и гуморальной регуляции. Например, наряду с легкими в функциональную систему дыхания входят структуры и органы сердечно-сосудистой, эндокринной и нервной системы. С точки зрения теории функциональных систем сердечно-сосудистая, нервная, мышечная и т. д. системы являются системами лишь в традиционном анатомо-морфологическом, а не в физиологическом смысле. Отбор и последующее объединение узловых механизмов в функциональную систему проводится методом последовательного подбора и определяется необходимостью того или иного элемента для получения положительного приспособительного результата.

2. Принцип взаимозаменяемости.

Для достижения разнообразных приспособительных результатов в разные функциональные системы могут включаться одни и те же органы и ткани. Так, работа почек кроме выделительной функции, может обеспечивать оптимальные уровни рН крови, осмотического давления и температуры тела. Такой функциональный подход к пониманию организационных принципов жизнедеятельности биологических систем позволил включать в разные функциональные системы реализации жизненных функций одни и те же органы и ткани, что в конечном итоге более достоверно отражало их биологическую полифункциональность.

3. Принцип «взаимосодействия».

Включение отдельных органов и тканей в функциональную систему всегда происходит таким образом, что каждый вовлекаемый в функциональную систему элемент не просто пассивно включается в нее, но, взаимодействуя с другим элементом системы, активно способствует их максимальной реализации по достижению полезного приспособительного результата. Например, в функциональной системе дыхания увеличение легочного регионарного кровотока инициирует повышение уровня вентиляции этого сегмента легочной ткани.

4. Принцип взаимокompенсации.

Внутри каждой функциональной системы имеется возможность чрезвычайной взаимокompенсации эффекторных механизмов. При выходе из строя одного или нескольких исполнительных компонентов функциональной системы обеспечение ее конечного приспособительного результата может быть осуществлено другими входящими в нее структурами. Например, при уменьшении функциональной потенции почек в функциональной системе выделения увеличивается выведение шлаков через кожу, кишечник и легкие.

5. Голографический принцип.

Каждый включенный в деятельность функциональной системы элемент в своих функциональных свойствах отражает деятельность всей системы в целом и особенно предполагаемое состояние ее конечного полезного приспособительного результата. По аналогии с физической голографией в функциональной системе сигнал о потребности рассматривается в качестве опорной, а сигнал о ее удовлетворении — предметной волны. Интерференция (суммация) этих волн происходит на импровизированных экранах: мембранах клеток, молекулах ДНК и РНК и др. Имеются многочисленные примеры, свидетельствующие о том, что в ритме деятельности любого органа (сердце, желудок, легкие и т. д.) отражается его включение в деятельность различных функциональных систем. Например, избирательное запредельное торможение в конечном итоге приводит к тотальному снижению уровня возбудимости всех нейроэндокринных регуляторных структур.

6. Принцип саморегуляции.

Динамическая организация функциональной системы инициируется отклонением гомеостатического показателя, например метаболизма или результата деятельности той или иной функциональной системы от уровня, обеспечивающего нормальную жизнедеятельность и максимальную адаптацию организма к среде обитания. Именно это является стимулом к активации той или иной функциональной системы, реализация которой

возвращает этот параметр к исходному или оптимальному уровню (саморегуляция). Например, уменьшение общего объема крови стимулирует многокомпонентную систему задержки жидкости и мобилизации депонированных запасов. В деятельности каждой функциональной системы проявляется следующая закономерность: *общая сумма механизмов, возвращающих отклоненный показатель к исходному уровню, всегда превышает сумму отклоняющих этот параметр механизмов.* Иными словами, в здоровом организме у каждой функциональной системы имеется определенный «запас прочности». Так, например, в функциональной системе, определяющей оптимальный уровень кровяного давления, общая сумма депрессорных механизмов с избытком превышает сумму «прессорных» механизмов. Интенсивность процесса реализации той или иной функциональной системы определяется важностью регулируемого ей процесса: *чем он более важен для жизнедеятельности организма, тем активнее и быстрее работает функциональная система (ФС).*

На основе приведенных принципов регуляции ФС ей можно дать следующее определение: **ФС** — *это способ саморегулирующейся, динамической и избирательной организации разных структур организма (ЦНС, эндокринная система, периферические органы и ткани), на основе нервной и гуморальной регуляции для достижения полезного для клетки, ткани, органа, системы и организма в целом приспособительного результата.*

Все ФС обладают рядом общих свойств:

— ФС могут избирательно объединять элементы различных структурно-функциональных уровней, которые порой принадлежат к различным анатомическим образованиям. Например, ФС движения включает в себя костно-суставной и мышечный аппарат, нейроэндокринную регуляцию.

— Разные ФС могут использовать одни и те же морфофункциональные структуры, например ФС питания и очищения включают в себя органы желудочно-кишечного тракта.

— Внутри каждой ФС имеется возможность чрезвычайной взаимозаменяемости эффекторных механизмов. При повреждении одного или нескольких исполнительных компонентов ФС обеспечение ее конечного приспособительного результата может быть осуществлено другими входящими в нее звеньями. Так, например, после удаления одного легкого нагрузка в функциональной системе обеспечения дыхания организма ложится не столько на оставшееся второе легкое, сколько

на сердце и систему оксигенации крови.

— Каждая ФС стремится к минимизации своей организационной структуры. Иначе говоря, в ее состав избирательно включаются только необходимые ткани и органы, иногда их части, приобретая под влиянием данной ФС разные функциональные и даже метаболические свойства. На этом свойстве, например, базируется феномен тренировки: достижение необходимого результата минимальным количеством структур и восстановление моторной функции в постинсультном периоде.

В целостном организме взаимодействие различных ФС (в том числе и саногенетических) строится на основе принципов иерархии, мультипараметрического и последовательного их взаимодействия, а также с учетом последовательности и различии сроков формирования ФС.

В целом организме *взаимодействие и сопряженная деятельность различных ФС* строится на основе также нескольких принципов:

1. Принцип иерархии функциональных систем.

Иерархический принцип состоит в том, что в каждый данный момент времени деятельность организма определяет доминирующая в плане выживаемости или адаптации к внешней среде функциональная система. Доминирование какой-либо ФС определяется биологической, а для человека еще и социальной значимостью. После реализации ФС и получения приоритетного приспособительного результата, реализуется следующая по значимости (важности) ФС. Динамическая смена доминирующей ФС непрерывно осуществляется во время всей жизни организма в непрерывном его взаимодействии с окружающей средой. Иерархия ФС, прежде всего, включает иерархическое взаимодействие результатов их деятельности: результат одной ФС входит в качестве компонента в результат другой.

Взаимодействие отдельных функциональных систем в целом организме и в популяции организуется нейрофизиологическим механизмом «текущего доминирования» — в каждый данный момент времени деятельность организма определяет та или иная функциональная система, обеспечивающая удовлетворение потребности, главной на данный момент для выживания и максимальной адаптации к внешней среде. Механизм формирования доминанты был открыт А. А. Ухтомским. По отношению к каждой доминирующей функциональной системе все другие функциональные системы в соответствии с их биологической и социальной значимостью выстраиваются в определенную очередность их реализации (иерархию), начиная с молекулярного и заканчивая организменным и социально-общественным уровнем организации функциональных систем.

После удовлетворения доминирующей потребности деятельность организма направляет следующая по значимости социальная или биологическая потребность, которая и формирует следующую функциональную систему. Смена доминирующей системы происходит постоянно в процессе жизнедеятельности. Причем иерархическая очередность может меняться в зависимости от условий среды или даже возраста индивида. Например, угроза жизни моментально гасит поведенческую пищевую реакцию, а с возрастом постепенно угасает инстинкт продолжения рода. Из принципа иерархии функциональных систем последовательно вытекает следующий принцип.

2. Принцип последовательного взаимодействия функциональных систем.

В нормальном организме функциональные системы последовательно взаимодействуют друг с другом, образуя *непрерывную* цепь функциональной деятельности, когда реализация одной системы последовательно сменяется реализацией следующей функциональной системы. Последовательная цепь реализаций различных функциональных систем специальными центрами нервной системы программируется и включается по опережающему механизму: каждый результат деятельности реализованной функциональной системы на основе обратной связи нервной и гуморальной сигнализации оценивается соответствующими центрами управления, после чего и происходит смена реализации другой функциональной системы. Последовательная реализация функциональных систем гомеостатического ряда жестко генетически предопределена и запрограммирована. Например, последовательная смена реализации определенных функциональных систем наблюдается в динамике процессов дыхания, выделения, кровообращения и т. д.

3. Принцип системного квантования процессов жизнедеятельности.

Это еще один принцип динамической организации функциональных систем в организме. Все процессы жизнедеятельности, оставаясь едиными и непрерывными, последовательно расчленяются (квантуются) деятельностью функциональных систем на дискретные элементы, каждый из которых начинается с потребности (мотивации) и заканчивается ее удовлетворением (достижение полезного для организма запрограммированного приспособительного результата). Например, в сложной функции организации движения последовательно квантуется сгибание и разгибание конечности.

4. Принцип мультипараметрического взаимодействия функциональных систем.

Для большинства функциональных систем характерно многосвязное взаимодействие: отклонение от оптимального уровня того или иного параметра инициирует реализацию сразу нескольких функциональных систем, а это приводит к сопряженному изменению иных параметров. Этот принцип взаимодействия характерен практически для всех функциональных систем гомеостатического уровня. Именно он объединяет все их единую обобщенную функциональную систему гомеостаза. Например, при изменении рН крови согласованно могут измениться показатели осмотического, онкотического и даже гидростатического давления крови.

5. Принцип многосвязного регулирования функциональных систем.

Этот принцип означает, что саморегуляция (настройка параметров реализации) каждой функциональной системы происходит с учетом интегрального организменного полезного приспособительного результата. Взаимодействие различных функциональных систем организовано таким образом, что их совместная (синергичная) деятельность программируется на окончательный результат в интересах всего организма. Например, поддержание теплового гомеостаза обеспечивается целым блоком разнонаправленных функциональных систем (телопродукция — теплоотдача).

Все выше приведенные принципы организации динамического взаимодействия функциональных систем базируются на избирательном созревании функциональных систем их отдельных звеньев в процессе пре- и постнатального онтогенеза. Функциональные системы формируются самим ходом процессов жизнедеятельности на протяжении всей индивидуальной жизни живых организмов, которые определяют последовательное формирование, становление, взаимодействие и последующую деструкцию тех или иных функциональных систем. Процесс последовательного и избирательного формирования функциональных систем в организме в пре- и постнатальном онтогенезе получил название «системогенез». Функциональные системы формируются не одновременно. Одни функциональные системы, особенно метаболического и гомеостатического уровня, генетически детерминированы; другие — складываются по мере формирования и удовлетворения метаболических и, в первую очередь, поведенческих потребностей.

Системогенез функциональных систем идет одновременно в трех

направлениях (векторах), в чем проявляется общий материалистический принцип трехмерности любого развития. Горизонтальный вектор развития предполагает организацию функциональной системы в пределах одного структурного организационного уровня. Так последовательная молекулярная трансформация привела к организации такой функциональной системы, как клетка. Дальнейшая системная организация разнородных клеток привела к формированию следующей более широкой, но в то же время уже и вертикально интегрированной такой функциональной системы, как ткань. Здесь следует сказать, что речь идет не о морфологическом определении ткани как совокупности однородных клеток, а о функциональной системе, которая известна как структурно-функциональный элемент органа, включающий в себя межклеточное пространство, рецептор, сосуд, паренхиматозные, стромальные (соединительнотканый «скелет» ткани), гуморальные, иммунные и другие клетки. При последующем развитии процесса структурной и функциональной организации по двум (горизонтальный и вертикальный) векторам формируются функциональные системы более широкого свойства и более высокого иерархического уровня: орган — совокупность тканей с различными функциями, и физиологическая система — совокупность органов с различными функциями. Дальнейшая структурная и функциональная организация приводит к формированию организменных (совокупность физиологических систем) функциональных систем.

Третьим вектором развития функциональной системы является вектор времени. Функциональные системы, обеспечивающие основные физиологические потребности, постепенно вызревали в процессе филогенеза живых организмов, что собственно и составляет суть процесса эволюции. Эти системы уже в основном сформированы к моменту рождения (гомеостатические системы). Процесс дальнейшей структурной и функциональной организации организма во многом генетически запрограммирован и активируется в начале онтогенеза. По сути, онтогенез и есть формирование в процессе жизни отдельного индивидуума набора функциональных систем. Ряд функциональных систем проходит свое становление в период раннего детства (ходьба, речь, эмоции). Функциональные системы психического и особенно поведенческого уровня, как правило, складываются по мере развития организма и формирования у него субъективных специальных потребностей. В значительной степени они формируются в процессе индивидуального обучения и накопления жизненного опыта, например, социальные и профессиональные функции.

Совокупность сложных, многоступенчатых и многокомпонентных ФС жизнеобеспечения и жизнедеятельности может состоять из разных подсистем. Число ФС организма, обеспечивающих различные аспекты жизни организма, чрезвычайно велико. Но, исходя из целей функционального реабилитологического подхода и способа дальнейшего практического использования, видится целесообразным предложить следующую классификацию функциональных систем организма.

Основные комплексные, многоуровневые функциональные системы можно условно подразделить на системы:

а) *метаболизма* (обмен белков, жиров, углеводов, витаминов и микроэлементов, воды и т. д.);

б) *гомеостаза* (поддержание основных биологических констант: $R_{осм.}$, $R_{пн}$, АД и т. д.)

в) *регуляции физиологических функций жизнедеятельности* (дыхание, питание, очищение, репродукция, организация внутренней среды, движения и сенсорно-коммуникативных связей)

г) *социально-профессиональные* (производственная, общественная, деятельность человека).

С точки зрения приоритетности для жизнедеятельности организма все приспособительные результаты реализации ФС можно разделить на четыре группы:

— Поддержание гомеостаза и обеспечение метаболических процессов.

— Поведенческие реакции, направленные на удовлетворение основных биологических потребностей организма (пищевые, половые и т. д.).

— Поведенческие приспособительные реакции, направленные на удовлетворение основных групповых потребностей (социальное взаимодействие).

— Поведенческие приспособительные реакции, удовлетворяющие духовные потребности (профессиональные, творческие и т. д.).

Совокупная деятельность ФС определяет сложные процессы адаптации организма к изменяющейся среде обитания. Часть ФС, обеспечивающая поддержание гомеостаза и базовой жизнедеятельности, формируется в процессе пренатального онтогенеза и функционирует постоянно в течение всей жизни. Другие ФС создаются для выполнения периодических задач и формируются в процессе развития и обучения организма, а часть ФС создается для выполнения одномоментной, сиюминутной задачи. После получения запланированного результата ФС может быть ликвидирована. «Долгожительство» ФС определяется ее

необходимостью.

Принципиальный механизм реализации функциональной системы можно представить следующим образом.

1. Стадия результативной рецепции.

Этот начальный этап осуществляется сенсорными анализаторами-рецепторами (механо-, термо-, хемо-, проприорецепторы, висцерорецепторы, зрительно-слуховые и т. д.), контролирующими какой-либо физиологический параметр. Любое изменение в текущем состоянии ткани, органа или системы, так же как и отклонение параметра от запрограммированного (предполагаемого) результата деятельности («рецепторы результата»), регистрируется и в последующем «передается» в соответствующие нервные центры.

2. Стадия «обратной афферентации».

На этом этапе посредством информационных, нервных и гуморальных механизмов передачи сигналов информация передается от периферических рецепторов в центральные аналитические структуры. При этом эта сигнализация избирательно активирует отдельные элементы нейроэндокринных систем управления и регуляции различных уровней. Собственно, это избирательное возбуждение тех или иных управленческих структур, и оно является механизмом формирования «центральной архитектоники» и вовлечения их в формируемую функциональную систему.

3. Стадия афферентного синтеза.

Первым этапом деятельности «центральной архитектоники» (ЦНС, головной мозг) функциональной системы любого целенаправленного поведенческого акта любой степени сложности является синтез всех пришедших возбуждений обстановочной и пусковой обратной афферентации, обусловленной внутренней метаболической потребностью. Далее проходит анализ всей совокупности полученной рецепторной информации методом сравнения с использованием генетической и приобретенной памяти о величине нормальных контрольных параметров приспособительного процесса. Стадия афферентного синтеза завершается этапом принятия решения, который заключается в ограничении степеней свободы поведения и выборе единственного решения (алгоритма действия), а также в подборе инструментов реализации функционального ответа (состав исполнительных структур функциональной системы), направленном на удовлетворение той или иной ведущей потребности организма.

4. Стадия предвидения требуемого результата.

Следующим этапом последовательного процесса формирования и реализации функциональной системы, которая предшествует исполнительному акту, является этап предвидения адекватного результата — *акцептор результата действия* (от лат. *ассертор* — принимающий). На этом этапе организации функциональной системы происходит определение (программирование) основных параметров предполагаемого адекватного результата каждого «системокванта». В последующем при реализации эффекторного действия на основе обратной афферентации проводится постоянное их сравнение с фактически достигнутыми результатами. Если результат сравнения совпадает с запрограммированным и результатом, удовлетворяющим исходную потребность (соответствуют запрограммированным параметрам), то приспособительный акт заканчивается, и дальнейшая деятельность функциональной системы тормозится. Если возникает рассогласование — то перестраивается афферентный синтез, принимается новое решение об организации деятельности функциональной системы по новому алгоритму. В случае когда обратная афферентация не несет полноценную информацию о достигнутом результате нервные клетки акцептора результата действия возбуждаются, и запускается новый этап афферентного синтеза — инициируется *ориентировочно-исследовательская реакция*, подстраивающая механизм афферентного синтеза на принятие нового решения и выбора других инструментов его реализации. Таким образом, обратная афферентация является той стержневой основой, которая определяет процессы саморегуляции каждой функциональной системы.

5. Стадия формирования и проведения целенаправленного действия.

На этом этапе процесса формирования и реализации функциональной системы, протекающем почти одновременно с предыдущим, происходит формирование алгоритма (последовательность управляющих сигналов) и реализация процесса проведения исполнительными структурами целенаправленного действия. Все процессы формирования и реализации множества функциональных систем различного уровня протекают непрерывно с постоянным информированием центра управления о результатах достижения полезного приспособительного результата.

При исследовании функциональной системы крайне важно учитывать ее состояние на данный момент. Исходный уровень готовности к выполнению свойственной этой системе деятельности называется *тонусом функциональной системы*, который может быть нормален, повышен или понижен. Кроме того, функциональную систему

характеризует ее *реактивность*, то есть амплитуда возможного ответа системы на действие раздражителя, ограниченная сверху пределом функциональных возможностей, а снизу — ее исходным тонусом. Таким образом, чем выше исходный тонус, тем меньше будет функциональный ответ, тем ниже реактивность.

Одной из существенных характеристик функциональной системы является ее *биологический ритм* — периодичность проявления в процессе функционирования того или иного фазового состояния (достижение функционального максимума и минимума). Другое важное условие обеспечения нормальной деятельности функциональной системы — достаточность метаболических ресурсов для ее работы.

Таким образом, подводя итог краткого описания теории функциональных систем, следует сказать, что целостный организм в каждый данный момент времени представляет собой слаженное взаимодействие (интеграцию по горизонтали и вертикали) различных функциональных систем на основе их иерархического, многосвязного, одновременного и последовательного взаимодействия. Это в конечном счете и определяет максимально приспособленную жизнедеятельность к изменяющимся условиям окружающей среды. Нарушение этой интеграции ведет к нарушению жизненных функций, заболеванию и гибели организма.

ГЛАВА 2. Медико-биологические понятия «здоровье», «норма», «гомеостаз и гомеостатические границы», «реактивность» и «резистентность»; понятие о компенсаторно-приспособительных и адаптационных реакциях; понятие о предболезни; оценка количества и качества здоровья

Методология медицинской реабилитологии как самостоятельной медико-биологической дисциплины, требует несколько иного толкования ряда фундаментальных общих биологических понятий. С помощью методологического системного функционального подхода, описанного в предыдущей главе, следует исследовать фундаментальные общебиологические феномены, без четкого определения и понимания сущности которых крайне затруднительно овладение понятийным и терминологическим аппаратом системной реабилитологии.

Здоровье и болезнь представляют собой две основные формы жизни. Состояния здоровья и болезни могут чередоваться между собой на протяжении жизни индивида. На сегодняшний день имеется несколько определений понятия «здоровье». В Уставе Всемирной организации здравоохранения (1948 г.) здоровье — это *«состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов»*. Ценно в этом определении то, что в нем учитывается социальный фактор, игнорируемый некоторыми фундаментальными медико-биологическими дисциплинами. Однако эта формулировка довольно неконкретна с точки зрения физиологических понятий. По мнению большинства ученых такое определение трудно назвать научным, так как в нем вообще отсутствуют какие-либо указания на закономерности, лежащие в основе этого состояния. Так, Э. Экгольм (1977 г.) писал, что «выраженное благородными словами» определение здоровья в Уставе ВОЗ «находится вне пределов разумения статистиков и ставит в тупик даже философов». Е. L. Erde (1979 г.) заметил, что «пресловутое определение „здоровья“ в Уставе ВОЗ, хотя и продиктовано политическими мотивами и благами пожеланиями, собственно

определением не является, поскольку оно затушевывает многие важные черты и различия, и включает в себя слишком многое».

Сложность проблемы стала еще более очевидной, когда встал вопрос о количественной оценке нормы и здоровья. Так, другой критик определения ВОЗ Р. Пассмор (1979 г.) назвал его «ничего не значащим» для большинства людей: «Здоровье — это хорошее слово для повседневной речи, и мы можем даже иногда распознать хорошее здоровье, если видим, как человек перепрыгивает через забор, не желая возиться с замком в калитке. Однако ни определение ВОЗ, ни какое-либо другое не годится для научных целей, поскольку они не могут быть измерены в количественном плане». Н. М. Амосов (1979 г.) писал, что понятие «здоровье» — «это пока качественное понятие границ нормы, но определения здоровья только как комплекса нормальных показателей явно недостаточно. Научный подход к понятию „здоровье“ должен быть количественным. „Количество здоровья“ — вот что нужно. Количество здоровья можно определить как сумму „резервных мощностей“ основных функциональных систем организма».

Из многочисленных определений состояния здоровья вызывает интерес то, которое было дано в начале 20-го века Репьевым А. В. и Подвысоцким В. В. Под термином «здоровье» ими понималась *«согласованная работа органов и систем»*. В. П. Казначеев (1995 г.) понимал здоровье индивида как *«процесс сохранения и развития психических, физических и биологических функций организма, его оптимальной трудоспособности и социальной активности при максимальной продолжительности (активной) жизни»*. Следует отметить как положительный момент тот факт, что в приведенных определениях подчеркивается *единство различных функций органов и систем* как неперемное условие здоровья, хотя излишняя социологизация понятия «здоровье», по-видимому, не столь важна для медицинской реабилитологии. Иногда здоровье пытаются определить как «нормальное состояние организма» (Лосев Н. И., 1997 г., А. А. Корольков и В. П. Петленко, 1981 г.) обозначали нормой «оптимум функционирования и развития организма» или «интервал, имеющий подвижные границы, в рамках которых сохраняется оптимальная связь со средой, а также согласованность всех функций организма». Так, Степанов А. Д. (1975 г.) писал: «Норма (здоровье) — состояние организма, при котором он способен выполнять свои социальные функции...». Однако понятие «здоровье» вряд ли можно столь просто интерпретировать. А. Д. Адо справедливо замечает, что «норма — есть термин весьма близкий к понятию здоровья,

но не исчерпывающий его вполне. Очевидно, требуются более системологические критерии этого понятия.

Крайне интересно определение С. М. Павленко (1980 г.): «Здоровье — это высоко устойчивое состояние саногенетических механизмов». В этом определении безусловно обращает на себя внимание правильное указание на *динамическое состояние и наличие специальных механизмов*, но, к сожалению, не раскрывается их содержание и не определяется сущность этого «динамического состояния». В настоящее время достаточно популярно определение здоровья «как *оптимального состояния жизнедеятельности* в данной конкретной для человека среде» (Царегородцев Г. И., Степанов А. Д., 1975 г.). В связи с этим интересно определение, данное А. Ш. Зайчиком (1998г.): «Здоровье — это жизнедеятельность организма, *минимально ограниченная в своей свободе*». Под свободой понимается свобода выбора способов, форм и масштабов реагирования. В обзорных работах П. И. Калью (1988 г.), Е. L. Erde (1979 г.), А. Н. Разумова с соавт. (1996 г.), Н. В. Дмитриевой с соавт. (2000) и др. собрано еще много определений «здоровья». В них подчеркиваются многочисленные биологические, физиологические, функциональные, психологические, социальные, этические и другие компоненты или аспекты этого понятия. Чаще всего встречались такие характеристики, как «отсутствие болезни», «нормальное состояние», «динамическое равновесие организма и среды», «способность к полноценному выполнению биологических и социальных функций», «полное физическое, душевное и социальное благополучие, гармоническое развитие организма, способность приспосабливаться к динамическим условиям окружающей среды» и т. д. Общее заключение: все эти определения одинаково хороши или одинаково плохи, однако сформулированные во многих из них общие элементы можно оценить, хотя бы по частоте и значимости. Следует согласиться с К. В. Судаковым (1993 г.), который также считает, что «приемлемого определения здоровья в лексиконе медицины все еще нет».

Подводя итог исследованию понятия «здоровье», следует отметить, что в приведенных выше определениях нет четких физиологических критериев, указывающих на закономерности физиологических процессов, лежащих в основе состояния здоровья, не раскрываются физиологические механизмы здоровья, его физиологическая суть. Вольная же трактовка понятия «оптимальной жизнедеятельности» вообще легализует и закрепляет в границах здоровья (нормы) существенные отклонения биосоциальных параметров, постулирует его относительность, искусственно понижая значимость диагностического порога. Сегодня

довольно часто практикующими врачами используются такие термины, как «рабочее давление», «раздраженный кишечник», а гастрит воспринимается многими клиницистами как вариант нормы. Эта опасная и вредная, на наш взгляд, тенденция в современной медицине является следствием неверного понимания врачом сути понятия «здоровье», что, в конечном счете, обезоруживает и дезориентирует его. Можно конечно согласиться с определением здоровья как некоего оптимального состояния организма, имея в виду прежде всего его приспособительное значение к меняющимся условиям среды. Но все же приведенные выше определения здоровья, в той или иной степени отражающие какую-либо сторону этого фундаментального понятия не учитывают и в полной мере не выделяют главного признака живого организма — ежесекундного динамического взаимодействия со средой обитания, формирования активного ответа на воздействия окружающего мира.

Представим себе ситуацию, в которой вы давите рукой на крышку стола с определенным усилием. Согласно ньютоновскому закону, она также будет давить на руку с точно такой же силой. Это ответное усилие неживой материи можно назвать пассивным ответом на воздействие, так как оно сформировано исключительно активным воздействием вашей руки. Если же мы рассмотрим тот же пример воздействия руки на живую ткань или тем более на человека, мы заметим существенное отличие по форме и силе ответной реакции. Прежде всего, обращает на себя внимание, что реакция по механизму формирования ответа не пассивная, а активная, то есть для ее формирования организм использует ряд внутренних приспособительных механизмов. В тех или иных случаях эта ответная реакция может быть довольно сложной и многоступенчатой. Это и предопределяет одно из коренных отличий живого от неживого: формирование активной ответной реакции на любое воздействие среды. Этот фундаментальный признак живого обозначают в биологических науках как *реактивность* (от лат. *reactia* — противодействие).

Реактивностью называется свойство живого организма отвечать изменениями своей жизнедеятельности на воздействие окружающей среды (Адо А. Д., Новицкий В. В., 2001 г.). В практической медицине термин «реактивность» широко применяется для качественной характеристики состояния отдельных эффекторных систем организма: гиперергия — повышенная реактивность, гипоергия — пониженная реактивность. Реактивность не оцениваю в количественных единицах, и она не может быть сравнима от индивидуума к индивидууму. Реактивность по справедливому замечанию Н. Т. Шутовой и Е. Д. Черниковой (2004 г.)

состоит из «актов противодействия», но нередко как в теоретическом понимании ее сущности, так и в практической деятельности врача реактивность рассматривается в отрыве от характеристики фактора воздействия. Но очевидно, что характер и степень выраженности ответа живого организма обусловлены его природой и интенсивностью. Именно эта особенность организма лежит в основе приспособляемости к воздействию среды обитания. На протяжении всей эволюции биологических организмов огромное количество факторов различной природы и силы ежесекундно воздействуют на организм, инициируя миллионы разнообразных специфических и неспецифических реакций-ответов, которые в процессе жизни поколений генетически закрепляются как видовые и индивидуальные реакции. Таким образом, реактивность включает в себя весь набор доступных организму активных ответов, в том числе и все унаследованные «*нормы реакции*», а также ненаследуемые программы, связанные с индивидуальным онтогенетическим опытом. Под «*нормой реакции*» подразумевается, по И. И. Шмальгаузену, доступный данному организму диапазон ответа в разных условиях среды.

Однако, как бы не изменялась вся совокупность факторов воздействия среды обитания, главный принцип ответа организма остается неизменным — стремление к формированию ответа, адекватного (лат.: приравненный, соответствующий) по форме, силе и времени воздействию окружающего макро- и микромира. Именно эта адекватность, закрепленная эволюционным отбором, обеспечивает необходимую для выживания организма приспособляемость и поведенческую эффективность и как индивида, так и вида в целом. Но в чем же эта адекватность? Рассмотрим подробнее этот признак. Если графически представить схему взаимодействия организма с окружающим его миром в виде системы векторов, то она будет выглядеть следующим образом.

Вектор воздействия (ВВ) характеризуется природой фактора, а его величина определяется силой и временем воздействия. Например, при действии холодового фактора величина ВВ условно будет определяться массивностью воздействия (все тело или отдельный участок кожи), его абсолютной температурой, а также временем достижения максимума воздействия и его длительности. Воздействие индуцирует в организме ряд специфических, определяемых природой фактора ответных реакций, в нашем примере — усиление теплопродукции и уменьшение теплоотдачи. Суммарную ответную реакцию условно обозначим на схеме как вектор ответа (ВО). Его величина будет определяться количественным приростом теплосодержания организма, а также скоростью этого прироста.

Сложением векторов воздействия и ответа определяется величина и направленность вектора результирующего (ВР). Нулевое значение результирующего вектора ($ВВ = ВО$) обозначим понятием «гомеостатический ноль», под которым подразумевается неизменность численного значения той или иной биологической константы исследуемой функциональной системы организма в норме, закрепленное генетическими видовыми границами, например, количество эритроцитов в крови. В нашем примере биологическая константа системы терморегуляции — интегральная температура внутренней среды организма (температура крови — 37градусов). В медико-биологических науках это состояние, обозначается понятием «гомеостаз». Гомеостаз — относительное, генетически закрепленное постоянство состава и свойств внутренней среды и устойчивости основных функций живого организма. Следует напомнить, что понятие гомеостаза не предполагает пассивного равновесия (равенство параметров) организма и внешней среды. Поддержание гомеостаза — это огромная работа физиологических механизмов по поддержанию неравновесного состояния организма с внешней средой (создание и поддержание градиентов), препятствующая уравнивающему влиянию физических процессов: диффузии, осмоса и энтропии (тепловой и электрической). Поэтому под понятием «гомеостатический ноль» подразумевается не нулевое значение, а отсутствие изменения биологической константы исследуемой функциональной системы.

Все биологические константы в той или иной степени колеблющиеся и варьируемые величины. Их крайние, генетически детерминированные значения определены видовой статистической выборкой, так называемым физиологическим интервалом. *Физиологический интервал*, в котором может изменяться любой биологический параметр, обозначается понятием «гомеостатические границы». Видовые гомеостатические границы колебания биологического параметра определяются в медицинской практике как границы нормы.

При взаимодействии векторов могут возникнуть две ситуации:

1. Вектор воздействия и ответа равны ($ВВ=ВО$ — вариант 1). Ответ организма на возмущающее воздействие среды комплементарен (взаимное соответствие), иначе говоря: специфичен фактору воздействия (усиление теплопродукции и уменьшение теплоотдачи), равен ему по силе (количественный прирост теплосодержания организма) и времени противодействия (скорость и длительность развития ответной реакции). При сложении ВВ и ВО величина вектора результирующего будет равна

нулю. Равенство векторов может установиться не сразу за счет инерционности систем реагирования, и поэтому определенная флуктуация величины вектора результирующего какое-то время может наблюдаться. Но в перспективе установится определенное устойчивое соотношение процессов. При равенстве ВВ и ВО в нашем примере тепловые параметры (константы): «количество теплоты тела» (Харди) или интегральная температура внутренней среды организма (температура крови — 37°C) останутся неизменными, то есть тепловой гомеостаз будет сохранен.

2. Вектор воздействия и вектор ответа не равны (по силе и времени). В этом случае ответная реакция на возмущающее воздействие среды некомплементарна. При сложении векторов ВВ и ВО величина результирующего вектора станет отличной от «гомеостатического нуля». Численным выражением этой ситуации будет изменение биологической константы, в нашем примере — изменение интегральной температуры внутренней среды организма. Подобная ситуация может сложиться: а) при мощном факторе воздействия (вариант 2); б) при действии обычного или даже слабого фактора, но при чрезвычайно большом векторе ответа (вариант 3); в) слабого ответа на действие обычного по мощности стимула (вариант 4).

Мерой комплементарности (адекватности) ответной реакции может служить величина результирующего вектора: чем менее он отличен от нуля, тем более адекватна ответная реакция организма на фактор воздействия. Именно эта адекватность, закрепленная эволюционным отбором, обеспечивает сохранение гомеостаза и необходимую для выживания организма приспособляемость и поведенческую эффективность как индивида, так и вида в целом. Организм остается здоровым, если вовремя реализует в ответ на то или иное воздействие оптимально соответствующую специфике фактора программу реагирования без ошибок, до конца и в минимально необходимом масштабе. Таким образом можно заключить, что в основе состояния здоровья лежит физиологический процесс формирования той или иной функциональной системой активной ответной реакции организма на воздействие с удержанием результирующего вектора в гомеостатических пределах. Исходя из всего вышесказанного, состоянию здоровья следует дать следующее определение: состояние организма, при котором возможна адекватная факторам воздействия реализация его функциональных систем в рамках генетически обусловленных гомеостатических границ в соответствии с биологическими возможностями организма (возраст, пол) и условиями окружающей среды.

Жизнедеятельность организма в пределах генетически обусловленных гомеостатических границ есть условие сохранения его целостности. Надо отметить, что видовые гомеостатические границы достаточно пластичны. Они могут существенно отличаться от индивида к индивиду. Они также могут в процессе жизни индивида как сужаться, уменьшая гомеостатическое поле (возраст, последствия болезней), так и расширяться (результаты тренинга). Видовые гомеостатические границы колебания биологического параметра определяются в медицинской практике как *границы нормы*.

В медико-биологической литературе нередко норму отождествляют с понятием здоровья. Но эти понятия на самом деле не идентичны. Можно быть здоровым с точки зрения показателей всех функций организма, но иметь отклонения от нормы по отдельным параметрам, например, по структурным признакам (рост, вес и т. д.). С другой стороны при наличии заболевания некоторые биологические константы могут оставаться в пределах нормы. Все это свидетельствует об относительности терминов «норма» и «здоровье» и их нетождественности.

Вид и характер реагирования могут быть различными у той или иной биологической популяции. Следует заметить, что адекватность ответной реакции определяется *индивидуальной реактивностью* и может зависеть от множества внешних и внутренних условий. Она может зависеть от пола и возраста, от конкретных условий реализации данной ответной реакции. Например, воспалительная реакция в целом у мужчин и молодых людей выражена более ярко, чем у женщин и пожилых лиц, а в условиях наркоза она вообще может отсутствовать. Индивидуальная реактивность организма моделируется совокупностью его видовых, половых, возрастных и конституциональных особенностей, которые и определяют конкретный характер реакции организма на раздражитель.

По Н. Н. Сиротину (1945 г.), реактивность организма тесно связана с его резистентностью. *Резистентность* — это количественное понятие, отражающее степень устойчивости организма к тому или иному конкретному фактору воздействия. В практической медицине под ней понимается устойчивость организма к конкретному патогенному фактору. Резистентность включает в себя механизмы пассивной переносимости (барьерная роль покровов тела, упругость скелета) и активной устойчивости (иммунный ответ). Г. Селье (1972 г.) говорил, что приспособляемость достигается в более или менее оптимальном соотношении двух типов ответов: активная ответная реакция, направленная на нейтрализацию и демпфирование влияния фактора воздействия

(кататоксическая) и пассивная реакция — «состояние пассивного терпения» сосуществования, отграничения или бегства от фактора воздействия (синтоксическая). Оба типа входят в структуру любого адаптивного ответа. Так при стрессе выделяются гормоны и борьбы, и бегства (катехоламины и глюкокортикоиды), а при воспалении имеются и активный фагоцитоз, и осумковывание. Отсюда понятие резистентности и реактивности не тождественны, так как высокая резистентность может быть обеспечена пониженной реактивностью.

Формирование ответной реакции организма — процесс сложный и многоступенчатый, в котором может быть задействовано множество порой разнонаправленных физиологических механизмов. Наиболее полно консолидирует всю совокупность этих механизмов понятие «функциональная система», смысл которого был раскрыт в предыдущей главе. Именно с позиций теории функциональных систем следует рассматривать механизмы адаптации, а также закономерности компенсации нарушенных функций и основные звенья патогенеза ряда заболеваний. Реактивность организма существует в форме циклического образования и распада различных функциональных систем, деятельность которых проявляется в компенсаторно-приспособительных реакциях ответа на любое воздействие как внешней, так и внутренней среды, с максимальной адекватностью и экономичностью.

Вся совокупность физиологических механизмов, обеспечивающих динамическое равновесие организма с окружающей средой, носит название компенсаторно-приспособительных реакций. Все они имеют ряд общих признаков. Во-первых, следует отметить, что ответная реакция организма, направленная на нейтрализацию возмущающего воздействия фактора внешней среды, в норме развивается относительно быстро, не позволяя значениям физиологических констант существенно выйти за пределы гомеостатических границ. Такая оперативность объясняется тем, что механизмы компенсации возмущающего воздействия фактора среды уже имеются в организме и работают на постоянной основе. Основным приемом формирования компенсаторно-приспособительной реакции (КПР) является уменьшение или увеличение активности уже сформированных и действующих на постоянной основе функциональных систем жизнеобеспечения и поддержания гомеостаза. Поэтому отличительной чертой компенсаторно-приспособительных реакций здорового организма является их изменение лишь по градиенту величины и времени. Иначе говоря, на возмущающее изменение фактора воздействия компенсаторно-приспособительная реакция может либо усиливаться и удлиняться, либо

уменьшаться и укорачиваться, но при этом в норме она никогда не меняет своего качества и механизма проявления. Например, усиление или ослабление слизоотделения и потоотделения, спазм или дилатация сосудов, усиление или снижение уровня основного обмена.

Надо сказать, что в медицинской науке под компенсаторно-приспособительными реакциями (КПР) нередко понимают защитные реакции, которые формируются в процессе возникновения и развития болезни как «патологическая или аварийная регуляция функции» (Подвысоцкий В. В., Аничков Н. Н.). Но все же более верным кажется подход И. П. Павлова, который определял КПР как «физиологическую меру защиты». Компенсаторно-приспособительные реакции — реакции физиологические, так как их механизм в активной форме обязательно наличествует в здоровом организме. В основе всех КПР лежат постоянно действующие функциональные системы, сформированные в процессе филогенеза.

Вторым отличительным признаком КПР является то, что на каждое отдельное или суммарное воздействие организм формирует отдельный или совокупный, но адекватный ответ. Можно сказать, что организм ежесекундно держит круговую динамическую оборону против совокупного влияния окружающей среды. Совокупная ответная реакция организма не является простой суммой сложения единичных ответов. Генерализованная реакция может носить качественно отличный характер, формируя, как правило, сложную поведенческую реакцию живого организма. КПР могут быть весьма сложными по своему структурно-функциональному составу и механизму реализации, формируя многоступенчатые поведенческие кратковременные и долговременные приспособительные реакции организма. Определенное постоянство совокупности факторов воздействия рождает и определенное постоянство совокупности реакций ответа и реализации жизненных функций организма. При этом постепенно формируется программа долговременного реагирования, так называемая *адаптационная реакция*.

В контексте раскрытия понятия «компенсаторно-приспособительные реакции» следует рассмотреть более подробно и понятие «адаптация». Компенсаторно-приспособительная реакция может быть направлена не только на поддержание гомеостаза, но и на совершенствование собственно самих компенсаторно-приспособительных механизмов. Специфический комплекс длительных физиологических процессов, направленных на повышение порога повреждающего действия какого-либо агента или группы их (повышение резистентности к повреждению),

с формированием системного, структурного следа (реорганизация функциональных систем) называется адаптацией.

Иногда в медицинской литературе можно встретить такие понятия, как «срочная адаптация» и «долгосрочная адаптация». Некоторые исследователи, говоря о динамическом процессе реализации комплекса КПР нормальной жизнедеятельности организма, определяют его также как адаптационный процесс, обозначая его термином «срочная адаптация». Но деление адаптационного процесса на «кратко- и долгосрочную адаптацию» вряд ли уместно. Более оправдано понимать под собственно адаптацией протяженный во времени процесс совершенствования собственно самих компенсаторно-приспособительных функциональных систем с изменением их структурной и функциональной организации. Итог адаптации — это перевод функциональных систем реагирования на такой организационный уровень, который обеспечивает возможность длительной и активной жизнедеятельности организма в новых условиях существования, но в рамках гомеостатических границ.

Для реализации процесса адаптации требуется соблюдение ряда условий:

а) в результате длительного действия возмущающего фактора не должны возникать изменения, нарушающие гомеостаз организма в течение продолжительного времени;

б) нарушения вследствие воздействия не должны иметь характер морфологических структурных нарушений и выходить за рамки функциональных расстройств;

в) оптимальная (тренирующая) сила и длительность воздействия должна соответствовать генетическим, половым, возрастным и другим ситуационным особенностям и возможностям организма.

Если одно из этих условий не будет выполнено, например, сила и длительность действия раздражителя превышают физиологические возможности и резервы реагирующей функциональной системы, то вместо феномена адаптации может развиваться явление дезадаптации организма, которое сопровождается значительным снижением порога повреждения и возможностей КПР.

Раскрывая содержание терминов «компенсаторно-приспособительные реакции» и «адаптация» в контексте методологии медицинской реабилитологии, следует раскрыть такие понятия, как «напряжение» и «утомление».

Напряжение — предельная мобилизация регуляторных и гомеостатических механизмов, обеспечивающих определенные виды

деятельности организма человека. Неадекватность КПР при состоянии напряжения проявляется в преобладании величины ответа над воздействием (на схеме — вариант 3).

В результате длительного напряжения, выраженность которого зависит от величины нагрузки, степени подготовки регуляторных и гомеостатических механизмов организма, а, главное, его функционально-структурных и энергетических ресурсов (резервов), снижается возможность продолжать деятельность с заданной интенсивностью. И как итог напряжения развивается утомление.

Утомление — обратимое состояние организма вследствие истощения ресурсов тех или иных регуляторных гомеостатических систем. Оно может иметь острое или хроническое течение. Неадекватность КПР при состоянии утомления проявляется в преобладании величины воздействия над ответом (на схеме — вариант 4).

Хотя величина результирующего вектора находится в пределах гомеостатических границ и болезни по этой функциональной системе нет, состояние отсутствия адекватного реагирования уже нельзя определить как состояние полного здоровья. В медицине это состояние обозначается как состояние предболезни. Конкретным содержанием понятия «предболезнь» являются состояния напряжения и утомления КПР той или иной функциональной системы организма.

Понятие «*предболезнь*» было введено в патофизиологическую науку С. М. Павленко и согласно его определению это «состояние организма, являющееся следствием ослабления некоторых саногенетических механизмов или их комплексов, ведущих к расстройству саморегуляции и снижению устойчивости организма» (С. М. Павленко, 1980 г.). Признавая справедливость такого методологического подхода, а также важное указание на изменение реактивности, следует обратить внимание на важное терминологическое несоответствие. Саногенетические механизмы могут активироваться только патогенезом, а он, в свою очередь, может иметь место только при наличии заболевания. Таким образом, при определении понятия «*предболезнь*» речь можно вести о физиологических компенсаторно-приспособительных механизмах, так как заболевания еще нет, но уже можно выявить неадекватность их реализации (на схеме варианты 2, 3, 4). В контексте исследования феномена здоровья **состояние предболезни** следует определить как *динамическое состояние организма, при котором нарушается адекватность приспособительного реагирования его функциональных систем, выражающаяся либо в усилении, либо в ослаблении компенсаторно-приспособительных реакций, но в пределах*

гомеостатических границ.

Предболезнь является неустойчивым и переходным состоянием между здоровьем и болезнью. Тенденция его развития зависит от множества как внешних, так и внутренних факторов. Исходя из этого, можно заключить, что одной из точек приложения реабилитационных усилий следует определить неадекватную реализацию функциональных систем на стадии предболезни. Этот вид реабилитации можно обозначить как «донозологическая реабилитация». Задачей донозологической реабилитации является купирование адаптивного напряжения и утомления, восстановление адекватности реагирования функциональных систем, а также наращивание адаптивных резервов организма. Дополнительной задачей донозологической реабилитации следует, конечно, определить мероприятия, направленные на формирование здорового образа жизни: снижение влияния на здоровье людей, так называемых «факторов риска» (адинамия, избыточный вес, вредные привычки и т. д.), которые существенно сужают физиологический интервал и повышают риск развития предболезненного состояния.

Само по себе понятие «здоровье», каким бы оно не было полным, останется всего лишь понятием и не сможет быть использовано в практической деятельности врача, если не будет выработана система критериев его оценки. В медицинской литературе довольно часто употребляются такие понятия, как «количество и качество здоровья» без четкого определения, что это такое и каким образом эти термины характеризуют само понятие «здоровья». Неоднократно предпринимались попытки охарактеризовать понятие меры здоровья через определение «нормы здоровья», которая предполагает «оптимальное состояние живой системы, при котором обеспечивается максимальная адаптивность при минимальных энергетических затратах, а свойство адаптации живой системы и есть мера индивидуального здоровья» (Парин В. В. 1985 г.). Несмотря на безусловную описательную приемлемость приведенных выше определений, все же для практического использования они не могут быть применены, так как дают прежде всего качественную характеристику, не имеющую количественного параметра.

Вернемся к нашему примеру с воздействием на организм холодового фактора. Наряду с множеством различных параметров, его характеристика может включать в себя три основных: а) силу воздействия, под которой мы понимаем массивность воздействия (все тело или участок кожи) и его абсолютную температурную величину; б) градиент нарастания его силы (закон Дюбуа); в) длительность действия фактора. Из параметров оценки

ответной совокупной терморегуляторной реакции организма (вектора ответа) можно также выделить три симметричных и наиболее существенных: а) вид и величина реакции (общая или локальная, количество вырабатываемого и сохраняемого тепла); б) время начала и скорость достижения ее максимума (Закон силы-длительности); в) длительность сохранения ее на максимально возможном уровне. Очевидно, что характеристики первых двух подпунктов («а» и «б»), ответной компенсаторно-приспособительной реакции, относятся к категории качественной оценки. Они дают возможность оценить качество функциональной системы терморегуляции — мощность физиологических механизмов теплопродукции и теплосбережения, но в количественном числовом выражении. Третья характеристика — в большей степени имеет количественную категорию, определяя **степень** устойчивости, количество резервов (структурной энергии) и степень истощения функциональной системы поддержания теплового гомеостаза при реализации ответной терморегуляторной реакции на холодное воздействие. Таким образом, качественные и количественные характеристики состояния здоровья могут быть исчислены в абсолютном и относительном значении: качественная — количество теплопродукции в единицу времени и время достижения ее максимума; количественная — время сохранения равновесия (поддержание теплового баланса) разнонаправленных тепловых процессов. Оба показателя совокупно можно использовать для оценки достаточности (нормальности) функциональной системы поддержания теплового гомеостаза. При установлении эмпирическим путем числовых параметров по этим показателям видовых границ нормы можно оценить по данному ряду биологических свойств организма наличие или отсутствие состояния здоровья. Здесь следует вернуться к уже упоминавшемуся понятию «резистентность». Именно устойчивость компенсаторно-приспособительных механизмов активного (кататоксического) реагирования (реактивности), включающая в себя и качественную, и количественную характеристику, может быть объединена понятием «резистентность».

В контексте приведенных выше положений следует привести толкование понятия «структурная энергия». *Структурной (потенциальной) энергией* называется энергия, аккумулированная в структурных фосфатных связях молекул (АТФ, ГТФ, белки, жиры, углеводы) и тканей (клеточное взаимодействие) живой системы. Говоря о структурной энергии, следует рассмотреть понятие «меры здоровья» с точки зрения *энергетической теории*. Мерой здоровья является количество *потенциальной*

(структурной) энергии, направляемой (трансформируется в кинетическую энергию) на поддержание неравновесности организма и окружающей среды (создание и сохранение градиентов). Нарушение неравновесного гомеостаза вследствие воздействия фактора среды сопровождается высвобождением структурной энергии клеток и тканей (переход более сложных структурных форм в более простые) в виде тепловой, электрической и химической энергии, направляемой организмом на поддержание постоянства внутренней среды.

Кончено, понятие «здоровье» имеет более сложный, интегральный характер, чем в нашем примере, представляя в своей основе всю совокупность многоступенчатых физиологических компенсаторно-приспособительных функциональных систем, но все же данный пример хорошо иллюстрирует суть понятия «здоровья», а, главное, указывает пути его активной оценки и регулирования. Безусловно, для того, чтобы оценить интегральное количество и качество здоровья, требуется широкий набор объективных методов динамического исследования всех функциональных систем организма. Но, к сожалению, количество функциональных методов оценки физиологических механизмов здоровья на сегодняшний день явно недостаточно.

Для оценки качественной и количественной оценки состояния функциональных систем реагирования и их функциональных резервов необходимо использовать специальные методологические подходы и классификацию. В клинической медицине с целью формирования методологии диагностического процесса используется этиопатогенетический подход. Когда речь идет об оценке здоровья, следует использовать методологию теории адаптации и реактивности, так как состояние здоровья, как указывалось выше, предполагает определенный уровень приспособительных возможностей организма. На основе представлений об адаптации и гомеостазе предложен ряд классификаций уровней здоровья (Баевский Р. М., 1982 г.). Представленная ниже классификация функциональных состояний одновременно является и шкалой для измерения адаптационного потенциала (АП), который определяется не столько уровнем активности физиологических систем, сколько их функциональными резервами и степенью напряжения регуляторных процессов.

1. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ НОРМА — адекватная качественным и количественным изменениям параметров внешней и внутренней среды компенсаторно-приспособительная реакция конкретной функциональной системы организма (удовлетворительная адаптация), обеспечивающая

соответствующую возрасту адаптивную устойчивость (достаточные функциональные резервы организма).

2. ДОНОЗОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ — состояние, при котором адаптационное реагирование организма обеспечиваются более высоким, чем в норме, напряжением регуляторных систем (предельная физиологическая мобилизация КПР), что ведет к повышенному расходованию функциональных резервов организма, возрастанию энергоинформационного расхода обеспечения взаимодействия физиологических систем организма для поддержания гомеостаза (напряжение механизмов адаптации);

3. ПРЕМОРБИДНОЕ СОСТОЯНИЕ — истощение (в результате перенапряжения) механизмов адаптации; состояние, которое характеризуется снижением функциональных возможностей организма и проявляется в виде неспецифических либо специфических изменений функционирования основных жизненно важных систем организма.

За утомлением может последовать срыв механизмов реализации КПР («срыв адаптации») и как следствие нарушение гомеостаза с формированием повреждения и запуском механизма болезни. Неадекватность КПР на действие фактора воздействия может в итоге завершиться к выходу результирующего вектора за гомеостатические границы, что выразится в изменении численного значения биологической константы (показателя) за пределами видовой нормы (на схеме — варианты 2, 3). При этом в организме неизбежно возникнут какие-то структурно-функциональные повреждения. Поэтому одной из задач медицинской реабилитации является снятие адаптивного напряжения и утомления и восстановление адаптивных резервов организма.

ГЛАВА 3. Этиология в медицине: причинно-следственный фактор и факторы риска. Учение о «повреждении» и «болезни», «патологическом процессе» и патологическом состоянии. Понятие о патогенезе и самогенезе

С. П. Боткин считал, что «реакция организма на вредоносные влияния внешней среды и составляет сущность болезни». По классификации ВОЗ: «Болезнь — это особый вид страдания, вызванный поражением организма или отдельных его систем различными повреждающими факторами, характеризующийся нарушением систем регуляции и адаптации и снижением трудоспособности». В приведенных определениях основной и единственной причиной возникновения болезни обозначены *«повреждающие факторы»*. Надо заметить, что в медицинской науке и практике всегда уделялось большое внимание фактору повреждения. В разделе общей нозологии под названием «этиология» все факторы воздействия подразделены на: а) *этиологические* — факторы, способные при определенных условиях быть причиной возникновения болезни; б) *условные (факторы риска)* — факторы, которые сами по себе причиной болезни быть не могут, но являются условиями, облегчающими или затрудняющими действие этиологического фактора, возникновение и развитие заболевания.

Этиологические агенты могут быть внутреннего и внешнего происхождения (причина внутри организма или во внешней среде), а все болезни по этиологическому фактору разделяют на 4 группы:

1. Наследственные болезни — проявление патологической мутации (внутренний этиологический фактор) практически не зависит от факторов окружающей среды (фенилкетонурия, синд-ром Шершевского-Тернера, Х-трисомия, болезнь Дауна, болезнь Кляйфельтера, гемофилия).

2. Болезни с наследственной предрасположенностью — для проявления мутантных генов (также внутренний этиологический фактор) необходимы соответствующие условия окружающей среды. (СД, подагра).

3. Болезни воздействия среды — этиологическим фактором являются факторы окружающей среды, но частота и скорость его проявления, тяжесть течения заболевания определяются наследственной

предрасположенностью (ГБ, язвенная болезнь, атеросклероз, ожирение, аллергия).

4. Экзогенные болезни — развитие болезни связано только с воздействием вредных факторов среды и не зависит от наследственной предрасположенности (инфекция, травмы), но наследственные факторы могут и здесь сказываться на течении и ходе патологического процесса.

Следует заметить, что в медицинской науке и практике существует явная переоценка роли этиологического фактора в процессе возникновения заболевания, хотя ряд исследователей утверждал, что патогенность факторов воздействия вряд ли может считаться абсолютной. Так, одни исследователи считали, что основной причиной возникновения любого заболевания является «поведенческая дезадаптация», или отставание приспособительных процессов от жизни в современном обществе (К. Лоренц, Тинберген, 1987 г.). Другие полагали, что болезнь есть следствие подсознательного конфликта социокультурных факторов (Салливен, Фромм, Хорни — неотрейдинг). Третьи утверждали, что так как возникновение болезни в равной степени обусловлено и причинами, и условиями, то выделение этиологического фактора непринципиально (Газеман, Аничков Н. Н., Веселкин П. Н., 1974 г.). С точки зрения И. В. Давыдовского «болезнь — особая форма приспособления, следовательно, «этиология — это процесс взаимодействия организма и среды, а не отдельно взятый фактор». А по мнению ряда авторов, «причина болезни — это эндогенизация патогенного фактора» (Крыжановский Г. Н., Воложин А. И., Струков А. И., 2006 г.).

И, действительно, если обратиться к приведенной выше графической схеме сложения векторов (рис. 1), то видно, что болезнь как следствие выхода результирующего вектора за гомеостатические границы может возникнуть в двух случаях: либо вектор воздействия чрезвычайно велик, либо вектор противодействия необычайно слаб. Следовательно, фактор воздействия можно определить как этиологический фактор только тогда, когда он, вне зависимости от его природы и величины, приводит к продолжительному сдвигу равновесной точки за пределы гомеостатических границ (нормы). Таким образом, патогенность фактора воздействия в большей степени определяется не столько им самим, сколько ответной реакцией организма, а болезнь есть не столько результат воздействия, сколько результат взаимодействия факторов окружающей среды и противодействующих им физиологических механизмов организма, пытающихся демпфировать их возмущающее действие. Если возмущающее воздействие приводит к выходу результирующего вектора

за гомеостатических пределы вследствие неспособности компенсаторно-приспособительных реакций организма (вектор ответа) сохранять его значение в этих границах, а, следовательно, к возникновению болезни, то он получает наименование *этиологического фактора*. Этиологическим и патогенным фактор воздействия станет называться лишь в том случае, когда его влияние приведет к продолжительному нарушению гомеостатических границ и запуску механизма развития болезни. Основным отличительным признаком этиологического фактора является то, что без его наличия именно это заболевание никогда не возникнет. В некоторых случаях этиологических факторов может быть несколько, но всегда есть *ведущий этиологический фактор* — основная причина возникновения именно этого заболевания. Например, при возникновении острого бронхита бактериальный фактор может быть ведущим, а одновременное воздействие агрессивных газов может быть сопутствующим этиологическим фактором.

В контексте обсуждения понятия этиологический фактор следует сказать несколько слов о понятии «фактор риска», смысловое содержание которого тоже достаточно условно и ситуационно. Во врачебной практике нередко смешивают и путают эти два понятия: этиологический фактор и фактор риска, причину и условие. Врачу довольно часто приходится иметь дело не с одним, а с несколькими одновременно формирующимися заболеваниями. При развитии того или иного заболевания этиологический фактор может становиться фактором риска (условием) и, наоборот, условие может стать причиной другого заболевания. Это во многом объясняется еще и тем, что часто они могут меняться местами или выступать при разных болезнях и в той, и в другой роли одновременно. Так, например, голодание — условие ослабления иммунитета и возникновения инфекционного заболевания, но в то же время причина возникновения болезней обмена (диспротеинемии). Психоэмоциональное напряжение — условие развития гипертонической болезни, но в то же вре-

мя — причина возникновения нейроэндокринной дисфункции (хронический стресс). Однако подмена одного понятия другим или игнорирование их самостоятельной роли крайне вредна, так как приводит к дезориентации врача и выбору неверной стратегии в борьбе с болезнью. Например, в развитии острого бронхита бактериальное начало — этиологический фактор, переохлаждение — условие его проявления. Но в повседневной жизни нередко условие воспринимают как причину.

Воздействие этиологического фактора и возникновение болезни неразрывно связано с понятием «*повреждение*». При действии на организм

какого-либо фактора, превосходящего его компенсаторно-приспособительные возможности, может быть нарушен гомеостаз (результатирующий вектор выйдет за гомеостатические границы), длительное нарушение которого неизбежно приведет к повреждению тех или иных структур организма. В этом случае возникает болезнь, а фактор воздействия классифицируется как этиологический. Классическое руководство по патофизиологии Роббинса, Котрана и Кумара трактует вопрос возникновения болезни следующим образом: «Если пределы возможностей адаптации превзойдены или адаптивный ответ невозможен вовсе, то следует цепь событий, именуемых повреждением» [33].

Проблема повреждения занимает важное место в современной теории общей патологии. Сам термин «повреждение» встречался еще в древнегреческой и древнеримской медицине, хотя до сих пор общепринятой интерпретации этого понятия нет. В основе механизма развития болезни всегда лежит первичное повреждение клеток, тканей, органов и систем организма этиологическим фактором. Морфологическим выражением повреждения являются различные дистрофические и некробиотические процессы, ведущие к гибели клетки. Его характеристика на любом структурно-организационном уровне связана с особенностями действия этиологического фактора, вызвавшего это повреждение, поэтому его вид и место возникновения могут являться дополнительной характеристикой этиологического фактора. Применение современных физико-химических, электронно-микроскопических методов исследования позволило обнаружить очень большое разнообразие повреждений в зависимости от воздействия различных этиологических факторов. Это разнообразие заключается в различиях локализации и последовательности их развития после действия повреждающего агента. Но наиболее общим неспецифическим и ранним признаком повреждения, вызванного любым агентом, является нарушение неравновесного баланса клетки (организма) со средой вследствие нарушения транспортных механизмов обмена веществ между клеткой (организмом) и средой. Кроме того, характеристика повреждения зависит не только от природы, силы и длительности действия повреждающего фактора, но, как уже говорилось выше, и от реакции самой живой системы на его влияние.

Повреждение может приводить к нарушению неравновесного баланса живой системы со средой обитания, и это, с энергетической точки зрения, сопровождается освобождением так называемой структурной энергии клеток и тканей в виде тепловой, электрической (потенциал повреждения), химической (редокс-потенциал) энергии. *Структурная энергия*

освобождается при денатурации структур цитоплазмы и клеточных органоидов, находящихся в живой клетке в состоянии упорядоченного расположения, характерного для каждого вида клеток и тканей.

С. М. Павленко утверждал, что «болезнь — не приспособление, а следствие полома (по-вреждения) адаптационно-приспособительных аппаратов организма в результате действия патогенного раздражителя». В связи с этим следует особо остановиться на так называемых *информационных повреждениях*. Причина болезней может иметь не только материально-энергетическую природу, но и информационную. Патологические явления могут вызываться не только материальным внешним субстратом, но и возникать вследствие нарушения информационного обмена. Так, дистрофический процесс в ткани может развиваться вследствие перерезки нерва на достаточно удаленном от нее расстоянии или когда генерируемые поврежденными тканями сигналы инициируют в здоровых структурах иное функциональное состояние. Информационное повреждение может лежать в области нейрогуморальной сигнализации, рецепции, пострецепторного сопряжения, меж-элементных связей при работе исполнительного аппарата, реализации стереотипных реактивных программ (память). Особенно значима роль информационного повреждения в теории функциональных систем, так как организация связи между отдельными элементами системы — это краеугольный камень ее структурной и функциональной целостности. Поскольку организм можно рассматривать как программную систему (набор реактивных программных систем), дающую адаптивный ответ в рамках генетических стереотипов, то проблема информационного повреждения сводится к способности вовремя и в нужном объеме включать необходимую реактивную программу, оптимально соответствующую конкретной ситуации и определенному входному сигналу, верно определяя при этом масштабы ее использования. Повреждением можно считать ошибку в реализации функциональной программы и несоответствие реактивной программы приспособительной ситуации. Таким образом, исходя из всего вышесказанного, представляется важным включать в понятие первичного повреждения также дефекты управления и нарушения информационных процессов в организме.

Последнее утверждение предопределяет исследование *соотношения структурных и функциональных повреждений*, которое встречается, как правило, в трех вариантах:

а) функциональные нарушения более выражены, чем структурные изменения;

б) морфологические изменения тканей по своему характеру и степени

выраженности вполне соответствуют функциональным нарушениям;

в) структурные изменения значительно более выражены, чем функциональные.

Каждый из трех вариантов может преимущественно встречаться при той или иной патологии, но чаще всего они являются стадиями одного патологического процесса, чем подтверждается полная универсальность основного принципа организации живой системы: *единства структуры и функции*. По существу, каждое повреждение вызывает нарушение структуры и функции.

Рассмотрим теперь возможную последовательность появления и развития повреждения на примере клетки как первичного звена структурной организации организма. Повреждение клетки может начаться прежде всего с *информационного повреждения*. Недостаток (отсутствие) регуляторного сигнала ведет к отсутствию или извращению КНР, адекватности реагирования, что опосредует нарушение неравновесного баланса клеточной функциональной системы, выход ее параметров за гомеостатические границы и формирование структурного повреждения. Избыток же того или иного сигнала заставляет адаптивные программы, включаемые данным регулятором, функционировать излишне интенсивно и долго, что также в результате истощения приведет к срыву адаптации и формированию, в конце концов, повреждения. В некоторых случаях клеточные рецептивные системы могут «ошибиться» в определении регулятора, принимая один сигнал за другой. Так, при дефиците инсулина отсутствие входного сигнала не дает возможности включить программу синтеза белков-транспортёров глюкозы, что приводит к нарушению ее транспорта в клетку, а избыток глюкокортикоидов при синдроме Иценко-Кушинга заставляет избрать неадекватные программы метаболической регуляции (усиление липогенеза). Характерен пример с выработкой иммунной системой аутоантител — стимуляторов синтеза тиреоидных гормонов.

Следующим этапом развития клеточного повреждения является *повреждение (нарушение структуры и функций) клеточных мембран*. Неспецифическим признаком повреждения клетки можно считать возникновение электрического *потенциала повреждения*, который представляет собой разность электрических потенциалов между поврежденной и неповрежденной частью клеточной мембраны. Поврежденная поверхность становится электроотрицательной по отношению к неповрежденной за счет уменьшения количества ионов калия на поврежденной поверхности. Повреждение мембран может

возникать по-разному, но одним из наиболее важных механизмов является *перекисное окисление липидов (ПОЛ)*, за счет активации мембранных фосфолипаз. Повреждение мембран может возникать также вследствие **осмотического** растяжения пептидной основы мембран или повреждающего воздействия иммунных комплексов. Повреждение мембран приводит к нарушению их свойств, прежде всего к изменению их проницаемости, что является следствием деструкции ее липидных или белковых компонентов. Повреждение мембран приводит к нарушению их функций: активный трансмембранный транспорт, синтез мембран, изменение подвижности и формы клетки, межклеточная коммуникация, информационный обмен, иммунная резистентность.

Активный трансмембранный транспорт предполагает перенос ионов и субстратов против градиента концентрации с помощью ионных насосов (ферменты-переносчики). Энергетической основой их работы являются процессы фосфорилирования и дефосфорилирования аденозинфосфата за счет энергии АТФ. Эти ферменты вмонтированы в белковую часть мембран, возле ионных каналов, по которым и осуществляется проход в клетку ионов, аминокислот, жирных кислот и глюкозы. В зависимости от сродства различают Na-K-АТФазу, Ca-Mg-АТФазу, H-АТФазу и т. д. Отдельно следует рассмотреть повреждение мембран митохондрий, имеющее исключительное значение для общего повреждения клетки. Вследствие их деструкции страдает прежде всего энергосинтез, в частности за счет резкого снижения его интенсивности (нехватка кислорода или энергетического субстрата за счет повреждения механизмов их доставки) или разобщения процессов окисления и фосфорилирования. Нехватка энергии приводит к нарушению работы в первую очередь Na-K ионного насоса, постепенному накоплению в клетке ионов Na и потере ионов K, что индуцирует вытеснение ионов Ca из митохондрий. В результате этого в цитоплазме повышается уровень ионизированного Ca, что, в свою очередь, опосредует активацию мембранных фосфолипаз, а также дестабилизацию мембран клеточных органелл. Вследствие осмотического отека эндоплазматическая сеть накапливает воду, в результате чего развивается дистрофия клетки, которая, в свою очередь, нарушает синтез (репродукцию) мембран. Изменение электролитного состава и гидропическая дистрофия приводит к повреждению цитоскелета и, следовательно, к изменению формы клетки, что может проявляться выпячиванием мембраны наружу (экзотропия) или вдавливанием ее внутрь (эзотропия). Может также наблюдаться уплощение поверхности клетки, а это ведет к утрате активных структур (микроворсины) на поверхности

клетки, без которых невозможно ее нормальное функционирование и межклеточное взаимодействие. Немалую роль в этом играет увеличение концентрации ионов Са в цитоплазме и увеличение его связи с кальмодулином (межклеточный цемент). Нарушение межклеточных соединений и клеточных стыков приведет к нарушению межклеточного взаимодействия и кооперации, а это повредит клеточную рецепцию и медиацию, что, в свою очередь, ведет к развитию органного и системного повреждения. Повреждение поверхностной, эндоплазматических и мембран органелл, имеющих свойства электрических конденсаторов, а также изменение свойств внутриклеточного коллоида, за счет нарушения обмена электролитов и воды, приводит к изменению электропроводности клетки, омического и емкостного (импеданс) ее сопротивления. Следует сказать и об изменении антигенной специфичности поверхностной клеточной мембраны, возникающей при повреждении клетки, что сопровождается аутоиммунной агрессией собственных антител. Следующим этапом развития клеточного повреждения является повреждение эндоплазматического ретикулума (разрыв трубок и пузырьков), ее органелл: рибосом, митохондрий и лизосом — «органов внутриклеточного пищеварения». Дестабилизация их мембран, вследствие травматического или химического повреждения клетки, активации ПОЛ, гипоксии, ацидоза и т. д., приводит к выходу гидролаз в цитоплазму, что сопровождается аутофагией и гибелью части или всей клетки. Таким образом выглядит неполная схема развития клеточного повреждения.

Если говорить о *структурных повреждениях* на более высоких уровнях организации функциональных систем (тканевая, органная, системная), то следует сказать, что там под повреждением структуры будет пониматься нарушение структурной организации функциональной системы. Так, тканевое (огранное) повреждение будет характеризоваться нарушением количественных соотношений и взаимной пространственной организации разнородных по своей природе структурных тканевых элементов: эпителиальной ткани, гладкомышечной и соединительной ткани (стромы), сосудов, нервного аппарата и т. д. На системном уровне под структурным повреждением функциональной системы будет также пониматься нарушение организации структурного взаимодействия ее звеньев-органов (количество структурных звеньев и последовательность их функционального сопряжения). Все вышеприведенное является иллюстрацией тезиса о том, что в основе повреждения на любом организационном уровне (молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом, органном, организменном) лежит единое изменение структуры

и функции, которое мешает жизнедеятельности целого организма в окружающей среде. Именно это делает несостоятельным представление о болезнях отдельных клеток, тканей и органов. Не существует болезней молекул или каких-либо отдельных элементов и подуровней организма — болеет всегда организм как целое.

Но с другой стороны, в живом целостном организме явление повреждения есть всегда. Некоторые физиологи даже ставят вопрос о «физиологическом повреждении», например, при процессах естественного распада вследствие старения или функционального угасания (явления апоптоза). Значит ли это, что в организме всегда наличествует болезнь? В строгом терминологическом понимании это утверждение верно. С точки зрения теории общей патологии и строгих математических понятий здоровье — это процесс «недостижимого стремления». Но в клиническом прикладном значении мы привыкли понимать под болезнью такое состояние организма, при котором существенно нарушается его жизнедеятельность.

Если вернуться к данному нами определению «здоровья» как структурной и функциональной целостности систем реагирования, то понятие это приобретает конкретное и законченное содержание, так как не каждое повреждение приведет к нарушению целостности функциональных систем. Их структурная и функциональная устойчивость обеспечивается за счет их многокомпонентности и одно- и многоуровневого дублирования основных функций (принцип надежности).

В свете всего вышесказанного, рассмотрим теперь понятие «болезнь». Понятие «болезнь» исследуется многими медико-биологическими дисциплинами и было сформулировано многими учеными. Одни определяли болезнь как «снижение работоспособности, приспособляемости и размножения» (К. Уоддингтон) или «жизнь при ненормальных условиях» (Р. Вирхов). И. В. Давыдовский писал: «Болезнь — это приспособление организма, характеризующееся специфическими формами и уровнями приспособительной активности». А. А. Богомолец отмечал, что «болезнь наступает тогда, когда приспособительные реакции организма, даже значительно усиленные по сравнению со здоровьем, оказываются недостаточными для уравнивания действия чрезвычайных условий». С. М. Павленко: «Болезнь может быть определена как качественно новый процесс жизнедеятельности, возникающий под влиянием чрезвычайного раздражителя и проявляющийся нарушением уравнивания человека

с окружающей, прежде всего социальной, средой, снижающий его общественную и производственную деятельность». Иными словами «требования изменчивой среды превышают приспособительные возможности человека» (Я. Л. Раппопорт, 1977 г.).

В основе механизма развития болезни всегда лежит *первичное повреждение* клеток, тканей, органов и систем организма. Морфологическим выражением его являются различные дистрофические и некробиотические процессы, ведущие к гибели структур организма.

Интегрируя разные определения понятия «болезнь», следует сказать, что болезнь — это качественно новое состояние организма, возникающее при воздействии на него патогенного раздражителя, проявляющееся в нарушении его равновесия с окружающей средой, в качественно своеобразных формах. Основную смысловую нагрузку в приведенных определениях понятия «болезнь», по нашему мнению, следует перенести на «нарушение равновесия с окружающей средой» и болезнь следует понимать как жизнедеятельность организма вне генетически обусловленных гомеостатических границ. Р. Перес-Тамайо писал: «Болезнь — это декомпенсированное нарушение гомеостаза».

Интересно рассмотреть понятие болезни с позиций энергетической теории. Нарушение (повреждение) и снижение потенциала структурной энергии, нарушение неравновесного состояния организма с окружающей средой (выравнивание градиентов) характеризует состояние болезни. Например, при денатурации белков, которая сопровождается сглаживанием, исчезновением его третичной и четвертичной структуры (распад полипептидных цепей, снижение активности сульфгидрильных групп), наблюдается выделение тепла. Полная утрата структурной энергии, прекращение неравновесного состояния организма с окружающей средой (выравнивание и исчезновение градиентов) характеризует состояние *биологической смерти*.

Исходя из приведенного нами определения здоровья, в логике предлагаемой методологии медицинской реабилитологии, состоянию болезни также следует дать несколько иное, отличное от общепринятого, определение. **Болезнь** — *динамическое состояние организма, возникающее вследствие повреждения его функциональных систем, при котором невозможна их адекватная факторам воздействия реализация и при котором развивается процесс, направленный на восстановление их структурной и функциональной целостности*.

Конкретным содержанием понятия болезни является **патологический процесс** — *процесс реализации последовательных патологических*

феноменов, закономерно возникающих на всех уровнях организменной организации (клетка, ткань, орган, система), при воздействии патогенного фактора, вызывающего нарушения нормального течения жизненных процессов и индуцирующий защитно-приспособительные реакции организма. Ряд патологических процессов представляет собой постоянное, генетически закрепленное в процессе эволюции сочетание или комбинацию патогенетических и саногенетических феноменов (типичные патологические процессы), к коим относят: воспаление, отек, опухоль, лихорадка, гипоксия, дистрофия и т. д. Патологический процесс лежит в основе болезни, но не является ею. Различия между ними заключаются в следующем:

— Патологический процесс полиэтиологичен, а болезнь всегда имеет одну, главную причину (ведущий этиологический фактор). Причиной воспаления, например, может быть микробный токсин, экзогенный яд, механическое повреждение и т. д.

— Один и тот же типовой патологический процесс в зависимости от его локализации может лежать в основе разных болезней. Например, бронхопневмония и пиелонефрит.

— Болезнь в большинстве случаев есть комбинация нескольких патологических процессов. Например, острая дизентерия (воспаление и дистрофия слизистой кишечника, лихорадка).

Рассматривая понятия «болезнь» и «патологический процесс» следует также упомянуть о патологическом состоянии. *Патологическое состояние* — это медленно, вяло текущий патологический процесс, не достигающий своего типового (запрограммированного) исхода. Оно и является сутью процесса хронизации заболевания. Причина формирования патологического состояния прежде всего в слабости саногенетических механизмов организма или постоянное наличие патогенного этиологического фактора. В последнем варианте патологическое состояние есть цепь постоянно возобновляемых патологических процессов, с периодами ремиссии и обострения, то есть перехода патологического состояния в активную форму болезни. Например, «осумкованный» очаг воспаления в бронхе может при определенных условиях индуцировать возникновение активного воспалительного процесса в прилегающей к нему ткани легких.

Механизмы повреждающего действия этиологического фактора и последующего развития болезни объединяется общим понятием «патогенез» (от греч. *patos* — болезнь, *genesis* — происхождение, возникновение). Оно является ключевым в теории общей патологии.

Существует множество определений данного термина. В зависимости от цели этим термином обозначают изучение:

- а) конкретных механизмов возникновения повреждения,
- б) последовательности патологических феноменов болезни,
- в) причинно-следственных отношений между различными структурными, метаболическими и функциональными нарушениями в ходе ее развития.

Иначе говоря, изучение патогенеза сводится к раскрытию механизмов цепи последовательных причинно-следственных повреждений в организме, которые возникают вследствие действия этиологического фактора. Схему патогенетической цепи можно представить следующим образом.

Так как повреждающее действие этиологического фактора может проявляться на разных структурно-организационных уровнях, причем одновременно, то и патогенетические феномены будут многоуровневыми. Например, воздействие бактериального токсина на эпителиальные клетки слизистой оболочки способно вызвать клеточную деструкцию, а при попадании его в кровь — могут быть повреждены нервные клетки ЦНС.

Патогенетические закономерности возникновения, развития и исхода заболевания напрямую обусловлены количеством вовлеченных в патологический процесс функциональных систем организма и степенью нарушения их структуры. Но и патогенез приводит к патологическому изменению структуры вовлеченных в патологический процесс функциональных систем организма. Следует обратить внимание, что под структурными повреждениями функциональной системы понимаются не морфологическая тканевая структурная альтерация, а изменения функциональной структуры физиологической системы реагирования (элементный состав, количество звеньев, последовательность их функционального взаимодействия). Так, например, локальное воспаление слизистой желудка (острый гастрит) приведет к снижению функциональной активности или полному выключению из реализации пищеварительной функции пораженного участка стенки желудка (количество и состав пищеварительного сока). Это в свою очередь обусловит изменение последовательности, глубины и времени обработки пищевых компонентов, что неизбежно приведет к перераспределению функциональной нагрузки между различными неповрежденными звеньями системы пищеварения. Иначе говоря, изменится структура функциональной системы. Но функциональная недостаточность системы пищеварения неизбежно приведет к изменению и в других функциональных системах. Так, недостаточность всасывания витамина В12

приведет к нарушениям в системе кроветворения, а это, в свою очередь, может привести к анемии и гипоксии организма. Суммируя все вышеизложенное, в логике предлагаемой методологии наиболее полно концепции медицинской реабилитологии отвечает следующее толкование патогенеза. **Патогенез** — *цепь структурных повреждений функциональных систем организма, формирующаяся вследствие действия этиологического фактора и проявляющаяся морфологической, метаболической и функциональной альтерацией.*

Исследуя понятие «патогенез», нельзя пройти мимо понятия «*основное звено патогенеза*». Таким называется ведущий, как правило предшествующий другим, патогенетический феномен возникновения данного заболевания. Определение основного механизма развития патологического процесса — центральная задача любого диагностического процесса. Лишь правильно установив основной механизм возникновения и развития данного заболевания, можно правильно построить лечебно-реабилитационный процесс. Так, например, стеноз левого атриовентрикулярного отверстия является основным звеном в цепи многих последующих патологических феноменов: расширение левого сердца, гипертензия малого круга кровообращения, гипоксия и т. д.

При анализе динамики патологического процесса (патогенеза) в большинстве случаев на разных его этапах можно отметить явления разнонаправленные, противоположные друг другу. Кроме процессов собственно патологических (проявление воздействия этиологического фактора) всегда можно зафиксировать и явления, противостоящие развитию болезни и не в полной мере отвечающие понятию «механизм развития болезни». Эти процессы получили название *саногенетических процессов* (от греч. *sanitas* — здоровье, *genesis* — развитие), а механизмы их развертывания — *саногенетических механизмов*, то есть механизмов, направленных на выздоровление. Противоположные патологические и саногенетические процессы традиционно объединяют в одном понятии — патогенез болезни. Но исследованию собственно механизмов выздоровления в классической патофизиологии не уделяется достаточного внимания вследствие первичности патологических феноменов и исторического преобладания интереса в первую очередь к причинам и механизмам развития заболевания. По-видимому, в значительной степени это объясняется еще и бытующим представлением о неразделимости процессов патогенеза и саногенеза, причинно-следственной их связи. Учение о саногенезе было сформулировано С. М. Павленко (1966 г.), но большинство патофизиологов до сих пор возражают против

рассмотрения саногенеза как неотъемлемой, но самостоятельной части общего патологического процесса.

Эта точка зрения, на наш взгляд, нелогична и непоследовательна. Исходя из нее, не следовало бы разделять единый патологический процесс на качественно различные стадии: альтерацию и регенерацию, а биологические состояния, возникающие в процессе жизнедеятельности организма — на норму и патологию, ибо в самой жизни организма заложены элементы смерти, а патологические процессы в той или иной степени всегда присутствуют в организме. Без сомнения, патогенез и саногенез неразрывно связаны между собой: патогенез рождает саногенез, без болезни не может быть выздоровления. Но самостоятельность процесса саногенеза и рождает диалектику их взаимодействия и противоборства, являясь *внутренним механизмом развития процесса болезни*. Именно их динамическое контрпунктное взаимодействие и определяет качественные и количественные особенности заболевания (клинические симптомы), динамику его развития и его исход. Поэтому выделение саногенеза в самостоятельное понятие все же необходимо, особенно в рамках общей концепции реабилитологии.

Кроме того, настоятельную необходимость в разработке учения о саногенезе как самостоятельного раздела учения о болезни диктует медико-социальная ситуация и уровень общественного здоровья. Приоритетность борьбы с этиологическим фактором (причиной) и механизмом развития заболевания (патогенезом), игнорирование осознанной научно обоснованной многокомпонентной активации механизмов выздоровления привели к небывалому росту количества хронических болезней. Из-за отсутствия фундаментального понимания механизмов выздоровления и резистентности организма (наращивание резервов здоровья) замедлилось развитие реабилитационно-профилактического направления в медицине. Профилактика сегодня — это, в большей степени, избегание влияния патогенного фактора, а не стимулирование компенсаторно-приспособительных и саногенетических механизмов организма, противостоящих механизмам реализации его повреждающего действия.

Исходя из предлагаемой методологии медицинской реабилитологии, представленных определений здоровья, болезни и патогенеза, **саногенез** следует определить как *активный динамический процесс реализации комплекса патофизиологических механизмов, формирующихся вследствие возникновения и развития повреждения, направленных на борьбу с повреждением и восстановление целостности функциональных систем*

организма. Иначе говоря, патогенез охватывает процессы и механизмы, связанные с повреждением (функциональным и структурным), а саногенез — защитные механизмы, направленные на ликвидацию процесса повреждения, восстановление структурной и функциональной целостности организма.

Для лучшего понимания приведенного определения исследуем его подробнее по частям. «**Саногенез** — многоуровневый динамический комплекс механизмов...». Этим подчеркивается то, что саногенетические механизмы по аналогии с патогенетическими могут реализовываться в организме на разных структурно-морфологических уровнях (клеточном, тканевом, органном, системном, организменном) в виде цепи последовательных реакций на протяжении всего патологического процесса и динамично изменяться.

«**Саногенез** — процесс реализации комплекса патофизиологических механизмов...». С. М. Павленко (1966 г.) определял саногенез как «комплекс механизмов *физиологического и патофизиологического* характера», но с этим утверждением трудно согласиться. Саногенез порожден патогенезом и существует с ним в диалектическом единстве, то есть без возникновения собственно патогенеза (цепи последовательных повреждений) саногенетических реакций не может быть в принципе, так как они направлены на борьбу с повреждением функциональных систем, а физиологические механизмы — на сохранение гомеостаза при их структурной целостности. Отсюда **саногенез** — комплекс исключительно патофизиологических механизмов. Следует отдельно сказать о понятии «*патофизиологические механизмы*». В общепринятом толковании под этим термином нередко объединяют и патогенетические, и саногенетические механизмы. Любой патологический процесс — это ряд патологических и санологических явлений. Патологические — представляют собой, чаще всего, последовательно индуцирующие друг друга повреждения, как правило, не имеющие в своей основе активно формируемой организмом реакции. Напротив, санологические явления всегда носят характер активно формируемого целенаправленного ответа организма на то или иное повреждение. Поэтому понятие саногенеза с большей обоснованностью может включать в себя терминологическую составляющую — «... реализация патофизиологических механизмов борьбы с повреждением и восстановления структурной и функциональной целостности организма».

Следующая часть определения саногенеза: «**Саногенез** — процесс, направленный на восстановление целостности функциональных систем организма...», также требует дополнительного пояснения. По определению

П. К. Анохина под функциональной системой понимают такую саморегулирующуюся динамическую организацию анатомо-физиологических структур, процессов и механизмов, которая, отвечая запросам данного момента, обеспечивает организму максимально адекватный приспособительный эффект с минимальными энергозатратами. Основным признаком их структурной и функциональной целостности — это адекватность их реагирования на возмущающее воздействие фактора среды. Именно нарушение адекватности реагирования и есть первый признак их повреждения. Исходя из этого, саногенетические механизмы — это патофизиологические механизмы реализации саногенетических функциональных систем, цель которых — восстановление структурной и функциональной целостности физиологических функциональных систем и адекватного их реактивного ответа на воздействие. Специфические черты саногенетического процесса определяются внутренней структурой саногенетических функциональных систем, то есть всей совокупностью составляющих ее звеньев, соотношением их активности в разные периоды развития заболевания. Например, важной чертой саногенетической функциональной системы и процесса ее реализации является аутохтонность последнего, под которой понимают свойство процесса, в случае его начала, протекать независимо от продолжения действия повреждающего агента, через все стадии до своего запрограммированного конца. Так, окончание воспаления — не просто результат «истощения» какого-либо его механизма, а следствие действия специальных противовоспалительных медиаторов.

Другой отличительной чертой саногенетических феноменов является превалирование местных механизмов регуляции над системными нейроэндокринными. При этом аутохтонность саногенетического процесса можно трактовать как его информационную автономию. Так, при обширных ожогах, в системном кровотоке концентрация глюкокортикоидов (сильные противовоспалительные агенты) в 6—8 раз выше нормы, но это не мешает в полной мере развиваться процессу воспаления в поврежденных ожогом тканях. Информационная блокада является следствием включения филогенетически более древних программ саногенеза, исключенных их архивированием из нормальных регуляторных контуров. С другой стороны, информационная блокада, осуществляемая с помощью таких механизмов, как замедление венозного оттока, стаз, фибринообразование, лейкоцитарный вал, формирование гранулем, пиогенные мембраны, «осумковывание» очагов воспаления, нейропаралитическая блокада, симпатоллиз служат задаче информационного

отграничения саногенетической функциональной системы от всего остального здорового организма. Так, например, блокада очага воспаления служит для недопущения запуска саногенетической программы и формирования саногенетической функциональной системы в здоровых клетках. Распространение из воспалительного очага медиаторов воспаления введет в программное поле воспаления здоровые ткани. Прорыв информационной блокады может привести к плуриорганный недостаточности, а она — к развитию такой системной саногенетической реакции, как шок.

Многие авторы отождествляют понятия саногенеза, выздоровления и компенсации нарушенных функций. Но это не совсем верно. Выздоровление является более широким понятием, характеризующим процесс взаимодействия патогенетических и саногенетических механизмов, с преобладанием последних. Понятие выздоровления включает в себя не только ликвидацию этиологического фактора и патогенетических механизмов, но и результат восстановления. Выздоровление всегда специфично и зависит от этиологических и патогенетических особенностей, и даже стадии данного заболевания. В противоположность этому компенсаторный процесс является значительно более узкой, иногда даже отдельной саногенетической реакцией, направленной на восполнение утраченной части структуры и функции системы реагирования. В отличие от выздоровления и компенсации, саногенез — наименее специфический процесс, в котором участвует целый комплекс механизмов восстановления и компенсации. Выделение в общей концепции медицинской реабилитологии саногенеза как самостоятельного явления и разработка его положений действительно необходима. К этому подталкивает и современная медико-социальная ситуация. Приоритетность борьбы с этиологическим фактором (причиной) и механизмом развития заболевания (патогенезом), игнорирование осознанной научно обоснованной многокомпонентной активации механизмов выздоровления привели к небывалому росту количества хронических болезней. Во многом из-за отсутствия фундаментального понимания механизмов выздоровления и резистентности организма замедлилось развитие реабилитационно-профилактического направления в медицине.

ГЛАВА 4. Понятие о саногенетических реакциях и принципы их формирования. Динамическая перманентная взаимосвязь КПР и СГР. Порочный круг СГР, его причины. Формы и уровни саногенетического процесса. Периоды развития и исход болезни, механизмы хронизации

В предыдущей главе в рамках методологии медицинской реабилитологии были исследованы понятия «патогенез» и «саногенез». Саногенез — это процесс реализации саногенетических функциональных систем. Саногенетические функциональные системы реагирования, которые формируются (активируются) организмом как особого рода недолговременные приспособительные (к повреждению) системы на время болезни качественно отличаются от физиологических функциональных систем. Чтобы обозначить их отличительные особенности, следует провести сравнительный анализ реакций, формируемых ими: физиологических компенсаторно-приспособительных (КПР) и патофизиологических саногенетических реакций (СГР). Нередко их объединяют под общим термином «защитные реакции». Иногда КПР классифицируют как первичные саногенетические реакции, ошибочно относя их к патофизиологическим механизмам. Поэтому следует согласиться с мнением Б. М. Сагаловича (1984 г.), что едва ли правомочно включать их в саногенетические механизмы под видом первичных. В такой интерпретации понимания саногенеза вместо механизмов восстановления здоровья саногенез станет комплексом механизмов его поддержания. А это означало бы существование саногенеза без патогенеза и лишало бы механизмы выздоровления их основы — механизма заболевания.

Компенсаторно-приспособительные реакции, как их еще определял И. П. Павлов, являются «физиологической мерой защиты» и имеют ряд отличительных признаков.

1. КПР — это проявление реализации уже имеющихся и функционирующих в здоровом организме систем поддержания гомеостаза, сформированных в процессе филогенеза и онтогенеза.

2. В норме КПР развиваются относительно быстро, не позволяя значениям физиологических констант существенно выйти за пределы

гомеостатических границ. Такая оперативность обусловлена тем, что механизмы компенсации возмущающего воздействия фактора среды уже активированы и функционируют в организме на постоянной основе.

3. Основным приемом формирования КПР является уменьшение или увеличение активности той или иной функциональной системы.

4. КПР имеют более или менее строгую специализацию, обусловленную характерными особенностями того физиологического аппарата, который подвергается возмущающему воздействию фактора среды.

Реализация саногенетических функциональных систем отличается от реализации физиологических функциональных систем.

Саногенетические феномены, являясь следствием несостоятельности КПР в попытке организма противодействовать фактору воздействия, удержания параметров жизнедеятельности в гомеостатических границах и недопущения повреждения, возникают собственно лишь при повреждении и патогенезе. Многие исследователи подчеркивали, что при болезни меняются пределы функционирования нормальных контуров регуляции, а также начинают действовать такие контуры (программы), которые не работали в здоровом состоянии. Так, А. А. Богомолец (1932 г.) придерживался мнения, что «болезнь не создает ничего существенно нового, а аварийная регуляция заложена в программном наборе реактивности организма до болезни». Они именуются «аварийными». Примером такого аварийного контура регуляции может служить дыхание Куссмауля — крайне редкое и глубокое дыхание в агональном состоянии. Дыхание Куссмауля регулирует так называемый гаспинг-центр (физиологический водитель дыхательного ритма у рептилий), который при любых адаптивных изменениях дыхания у здорового человека даже при крайнем напряжении работы респираторной системы и выраженной одышке остается заторможенным. Последнее является яркой характеристикой диалектического тезиса перехода количества в иное качество.

В подтверждение последнего тезиса можно также привести схему адаптационного процесса по Ф. З. Меерсону (1981 г.). Она включает в себя две цепи явлений: во-первых, мобилизация функциональной компенсаторно-приспособительной системы, специфически ответственной за адаптацию к данному конкретному фактору (физиологическая система), и, во-вторых, включение с определенного момента совершенно неспецифических, нестандартных стресс-реализующих систем. Таким образом, саногенетическая реакция — это не результат арифметического

сложения физиологических компенсаторно-приспособительных механизмов, а качественно другая реакция организма, возникающая на базе компенсаторно-приспособительных реакций в борьбе за сохранение постоянства внутренней среды в процессе его жизнедеятельности.

Саногенетическая реакция с одной стороны отражает специфику этиологического фактора, с другой — особенности *реактивности* организма. Саногенетические контуры регуляции качественно отличаются от физиологических: очевидна их филогенетическая древность, меньшая экономичность, а в ряде случаев — малая эффективность,

Основными механизмами формирования саногенетических феноменов на любых структурно-организационных уровнях являются:

1. Управляемое (программированное) обратно пропорциональное снижение функциональной активности реактивной системы на возрастающее по силе воздействие (при КПР наблюдается прямо пропорциональное соотношение воздействия и реакции на него). Иногда это явление определяют как аварийное отключение. Например, централизация объемов крови на определенном этапе холодового воздействия.

2. Перераспределение функциональных ролей между отдельными звеньями системы реагирования. Изменение организационной структуры функциональной системы и не только количества ее структурных элементов, а порой последовательности их взаимодействия. Так, при постинсультном поражении мозговой ткани функцию пораженного участка берет на себя участок интактный или смещение функциональной ориентировочной реакции у слепого инвалида в сторону слухового анализатора.

3. Изменение состава функциональной системы: исключение или включение в ее состав тех элементов, которые ранее в нее не входили. В качестве примера можно указать включение программ синтеза белков теплового шока как стабилизатора клеточных белковых структур или исключение пораженного легкого при бронхиальной астме посредством бронхоспазма из активного газообмена.

4. Переустановка на новый функциональный уровень гомеостатических контрольных для данной системы физиологических параметров. Типичным примером является проявление аутоиммунной реакции.

Кроме того, механизмом, позволяющим демпфировать повреждение и функциональную недостаточность системы определенного уровня, является изменение активности физиологических функциональных систем

организма другого уровня, что проявляется определенными КПР.

При описании саногенетических механизмов следует упомянуть об адаптации как о процессе совершенствования физиологических функциональных систем. Адаптационные механизмы при внешнем сходстве с саногенетическими таковыми не является, так как организационная структура функциональной системы в процессе адаптации сохранена, а изменяется лишь величина ее функционального резерва и мощность функционального ответа. Так, клеточная гипертрофия (увеличение количества субклеточных структур) не изменяет структурную организацию клетки. Гипертрофия на уровне тканевой функциональной системы, когда наблюдается пропорциональный рост количества всех ее элементов: **гиперплазия** паренхиматозных и стромальных клеток, сосудов, нервов и т. д. при сохранении целостности ее организационной структуры (взаимное соотношение ее структурных элементов). Если же превалирует гиперплазия какого-то одного структурного элемента, то это может быть признаком, проявлением саногенетической реакции, которая, в конечном счете, может стать новым патогенным фактором (миокардиопатия), формируя «порочный круг», речь о котором пойдет ниже.

Принципы, как и механизмы формирования КПР и СГР, одинаковы на всех структурно-организационных уровнях организма. И те, и другие могут развиваться одновременно в разных функциональных системах и протекать параллельно на разных структурно-организационных уровнях, порой создавая довольно сложную многоплановую картину общей реактивности. Однако существует и ряд особенностей горизонтальной и вертикальной иерархической сопряженности в формировании и проявлении КПР и СГР.

Воздействие фактора среды на определенный структурно-организационный уровень организма инициирует формирование КПР этого уровня. При увеличении интенсивности воздействия и возникновении повреждения КПР замещается СГР, но в однородной, рядом лежащей, но интактной ткани будет продолжаться реализация КПР в виде усиления функциональной активности с целью компенсации функциональных потерь пораженного участка (компенсационный процесс). Таким образом, организуется *горизонтальное сопряжение СГР и КПР*. Но одновременно с горизонтальным вектором сопряжение СГР и КПР может формироваться и по вертикальному вектору. На вышележащих структурно-организационных уровнях, не затронутых повреждением, также активируются КПР. Стимулом для их запуска в неповрежденных структурах вышележащего уровня является СГР нижележащего уровня.

Так, например, при повреждении клетки в ней происходит выработка эйкозаноидов (СГР), которые паракринным путем, воздействуя на неповрежденные клетки, стимулируют в них метаболические процессы (КПР). Интенсификация клеточного (тканевого) метаболизма приведет к усилению регионарного кровоснабжения (системная КПР). Соотношение процессов формирования и развертывания СГР и КПР напоминает перевернутую и поставленную на вершину пирамиду: с переходом на более высокий структурно-организационный уровень широта и степень вовлечения в процессы разных структур (активация КПР и формирование СГР) увеличивается.

Следует особо остановиться на такой особенности формирования КПР и СГР, как определенная структурная (уровневая) заданность их целесообразности и определенная независимость от центральных механизмов, интегрирующих реактивность. Будучи саногенными для структурно-организационного уровня, где реализуется фактор воздействия и происходит формирование повреждения, для других уровней структурной организации, для организма как целого, они могут оказаться патогенными. В этом и состоит диалектическая двойственность их сущности, которая заключается в способности КПР и СГР приобретать при определенных условиях патогенный характер, становясь новым этиологическим фактором и формируя новое заболевание. Сама направленность реакции ответа против внешнего фактора воздействия на каком-то отдельно взятом организационном уровне еще не обеспечивает автоматически выгодного конечного результата для всего организма. Хотя адаптивное реагирование живых систем всегда осуществляется под флагом сохранения гомеостаза, его сохранение на данном структурно-организационном уровне любой ценой может стать причиной его нарушения на других структурно-организационных уровнях и привести к образованию так называемого, «*порочного круга*» — углубления и расширения патологического состояния (озлокачествление болезни).

Последний тезис ярко иллюстрируется рядом известных примеров: тахикардия — компенсаторно-приспособительная реакция на уровне системы, а пароксизмальная тахикардия — патологический процесс, приводящий к нарушению работы органа. Рвота при пищевых отравлениях — саногенетическая реакция, неукротимая рвота при токсикозах — патогенетический механизм обезвоживания, нарушений электролитного баланса. Действие медиаторов воспаления в пределах очага может быть саногенным, а при системном их распространении — губительным для всего организма. Так, при повреждении рецепторов

эндоцитоза (поглощение липопротеидов происходит путем рецепторно-опосредованного эндоцитоза), холестеринсодержащие субстраты все равно проникнут в клетку путем слияния их с плазматической мембраной. Холестериновая перегрузка клетки приведет к включению саногенетической программы повышенной утилизации избытка холестерина посредством активации построения и новообразования дополнительных клеточных мембран. Что выражается в пролиферации и пенистой трансформации гладкомышечных элементов, фибробластов и макрофагов стенки сосудов. Вследствие этого и формируется атеросклеротический дефект.

Принципиально аналогична ситуация, когда реакция, будучи саногенетической для организма, патогенна или даже губительна для его структурных элементов: фагоцитоз с последующим разрушением нейтрофила, централизация объемов крови при холодовой травме. Чем же обусловлено возникновение подобных трансформаций и формирование порочных патологических кругов?

Это может объясняться прежде всего тем, что реализация компенсаторно-приспособительных и саногенетических реакций, направленных на демпфирование и нейтрализацию патологического результата развития болезни, не всегда адекватна по виду, качеству и количеству факторам воздействия и патогенетическим феноменам. Закрепленный естественным отбором стереотипный набор реагирования, рассчитанный на определенные стандартные ситуации, не всегда может быть с пользой использован в ситуациях реальных. Так, например, стереотипная защитная программа волюмосбережения (адаптация к острой кровопотере), заключающаяся в активизации симпато-ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма в ответ на падение сердечного выброса (рефлекс с аортальных волюморцепторов) приводит к задержке натрия и воды. Но, несмотря на всю эффективность данной адаптивной программы при остром кровотечении, в случаях ее использования в нестандартной ситуации она может стать источником серьезного патологического состояния. При энергодинамической сердечной недостаточности и падении сердечного выброса тот же рефлекс с волюморцепторов крупных сосудов, включив тот же самый механизм активации симпато-ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приведет к формированию системных отеков. Блокада этого механизма приводит к уменьшению тяжести этих отеков. Приведенный пример подсказывает еще одну причину патогенности саногенетических механизмов:

контроль результатов осуществляется по непосредственному эффекту,

а не по отдаленному результату. Это, вероятно, результат того, что эволюционно закреплены программы быстрого реагирования организма, которые имеют приоритет ввиду их острой жизненной важности (острая кровопотеря). Стереотипное их использование организмом в ситуациях хронического реагирования приводит к возникновению нового повреждения. Поэтому в некоторых случаях болезнь может быть результатом не соответствия между реальной ситуацией и той стереотипной адаптивной программой, которую использует организм в ответ на эту ситуацию (неадекватность вида реагирования).

Другим механизмом, приводящим к повреждению соседней интактной ткани, как своего, так и ниже и вышележащего уровня, да и собственно всего организма, может быть избыточность (гиперэргия) КПР и СГР, которая может стать новым этиологическим фактором. Так, активация гликолиза в очаге ишемии формирует перифокальную зону повышенной разности электрических потенциалов, что в свою очередь может вызвать электрическую нестабильность всей сердечной мышцы. Другим ярким примером подобного развития событий является генерализация воспаления или аллергия. Избыточность, прежде всего СГР, может объясняться несколькими причинами.

Во-первых, саногенетические программы, являясь филогенетически более древними и стереотипными, менее контролируются вышележащими регуляторными структурами, которые могут в определенных аварийных ситуациях исключаться самой поврежденной тканью из ее регуляторного контура. Ярким примером этой ситуации служит явление «функционального симпатолита» — паралича симпатической нервной регуляции в работающей мышце или то же — в очаге воспаления. Отсутствие ограничительного торможения вышележащих регуляторных структур может привести к дефициту торможения и отсутствию последующей архивации саногенетических программ. Это, в свою очередь, может обусловить хронизацию процесса, и, как уже говорилось выше, привести к использованию острых механизмов в хроническом режиме, либо к повышенной реактивной готовности, и, в конечном счете, избыточности последующей реакции. Это явление хорошо известно в медицине под названием «сенсibiliзация».

Во-вторых, снятие нервного, более тонкого приспособительного контроля за непосредственным саногенетическим эффектом, в свою очередь, приводит к межуровневому рассогласованию КПР и СГР, которое усугубляется сложностью и многокомпонентностью компенсаторно-приспособительных и саногенетических реакций в организме

(развертываются одновременно на разных структурно-организационных уровнях).

В-третьих, вследствие изменения морфо-функциональной организации тканей организма в процессе их повреждения может смещаться точка приложения саногенетической реакции, которая имеет безусловную, врожденную (на основе генетической программы) заданность. Характерным примером подобного варианта является аутоиммунная реакция. Таким образом, безусловная направленность КПР и СГР на достижение результата только в рамках своей функциональной системы на своем структурном уровне любой ценой может привести к возникновению повреждения на другом структурно-организационном уровне организма.

Для обозначения описанных выше неадекватных реакций в теории общей патологии выделяют такое понятие, как патологическая реакция.

Патологическая реакция — не адекватная фактору воздействия ответная компенсаторно-приспособительная реакция, приведшая к кратковременному выходу результирующего вектора из гомеостатических границ индивидуальной нормы, или саногенетическая реакция, приведшая к возникновению стойкого вторичного структурно-функционального повреждения.

Неадекватность реакции, как уже говорилось выше, проявляется в ее качестве (нехарактерная, необычная реакция), величине (мала или велика), времени возникновения (скорости изменения) и ее длительности. Так, например, аллергический реактивный отек — это нехарактерная, сильная и быстроразвивающаяся реакция, которая является патологической. Часто это понятие используют для описания механизмов повреждения, но это не совсем верно, так как реакция (реактивность) — свойство только живой системы

Болезнь как динамическое состояние взаимодействия патогенеза и саногенеза развертывается проходя ряд этапов. В медицинской науке и практике выделяют пять периодов (стадий) развития болезни: предболезнь, латентный период, продромальный период, период разгара болезни, период выздоровления.

Понятие «*предболезнь*» было введено в патофизиологическую науку С. М. Павленко и согласно его определению обозначает «состояние организма, являющееся следствием ослабления некоторых саногенетических механизмов или их комплексов, ведущее к расстройству саморегуляции и снижению устойчивости организма». Считалось, что ослабление саногенетических механизмов может быть следствием

снижения реактивности организма, либо чрезмерного напряжения и истощения. Признавая справедливость методологического подхода в данном определении, а также важное указание на изменение реактивности, следует отметить определенную его терминологическую неточность. Как указывалось выше, саногенетические механизмы могут реализовываться только при наличии патогенетических в ходе развития заболевания. Поэтому при определении понятия «предболезнь» речь может идти лишь о физиологических компенсаторно-приспособительных реакциях, так как заболевания еще нет. Определение «предболезнь» предполагает, что это состояние предшествует или граничит с состоянием болезни. В состоянии предболезни нет выраженных структурных повреждений функциональных систем организма, но уже можно выявить недостаточность гомеостатических компенсаторно-приспособительных механизмов. Если вернуться к нашей графической схеме взаимодействия организма с окружающей средой, то можно заметить, что вектор ответа, обозначающий КПР, действительно может быть разной величины, но при этом значение результирующего вектора находится в пределах нормы (гомеостатических границ). Если же вспомнить данное нами определение болезни как «жизнедеятельность организма вне гомеостатических границ», то определение состояния «предболезни» может звучать следующим образом. **Предболезнь** — это состояние организма, при котором нарушается адекватность приспособительного реагирования его функциональных систем, выражающаяся либо в усилении (гиперергия), либо в ослаблении (гиперергия) компенсаторно-приспособительных реакций, но в пределах гомеостатических границ. Состояние организма, при котором нарушается адекватность реактивных функциональных систем, что выражается сдвигом гомеостатической точки от нулевого значения или кратковременным выходом значения результирующего вектора за пределы гомеостатических границ, достаточно неустойчивое и является переходным от состояния здоровья к болезни. Тенденция развития данного состояния организма, получившего в клинической практике название «функциональные нарушения», зависит от множества как внешних условий (факторов риска), так и внутренних условий — усугубление расстройств внутри функциональных систем организма (напряжение и утомление). Состояние «предболезни» возникает под воздействием внешних факторов, но в ряде случаев условием возникновения этого состояния могут быть и факторы внутренней среды. Большое значение для развития этого состояния имеет наследственная предрасположенность. Доказана наследственная предрасположенность к сахарному диабету и аллергии, а,

например, генетический дефицит метаболического фермента фенилаланингидроксилазы может привести к развитию фенилпировиноградной олигофрении. Все виды врожденных дефектов ведут к ограничению физиологических возможностей компенсаторно-приспособительных механизмов, к сужению параметров их физиологической устойчивости.

Как правило, в начале процесса нарушения адекватности лежат нарушения в системе управления, организации и контроля приспособительного эффекта на возмущающее воздействие внешнего или внутреннего фактора, что чаще всего проявляется в гиперэргичной ответной реакции. В этой ситуации организм напоминает боксера с завязанными глазами, наносящего во все стороны беспорядочные и явно избыточные по силе удары. Со временем такая избыточность, *напряжение* компенсаторно-приспособительных систем, на фоне длительно действующего раздражителя неизбежно приводит к их **истощению** и к пониженной (гипоэргической) реакции.

Часто встречается ситуация, когда состояние предболезни обусловлено длительным действием одного фактора, ослабляющего компенсаторно-приспособительные механизмы организма, а к возникновению повреждения и развитию болезни приводит воздействие другого. Например, силикоз, вследствие повышенной запыленности является «хорошим» фоном для развития пневмонии и туберкулеза, или синдром хронической усталости (предболезнь) может привести к снижению функции иммунного надзора и к последующему развитию инфекции, опухоли, аутоиммунного заболевания.

Итак, **неадекватность КПР**, проявляющаяся как гиперэргией, так гипоэргией, может привести к стойкому нарушению гомеостаза и возникновению под действием этиологического фактора первичного структурного *повреждения* функциональной системы. В этом случае можно говорить о начале возникновения болезни. Период формирования цепи патогенеза заболевания получил название **латентного периода**.

Следующий **продромальный период** характеризуется проявлением первых, чаще всего неспецифических клинических симптомов как следствие полного развертывания всех звеньев патогенеза и началом формирования на разных структурно-организационных уровнях саногенетических реакций организма. В этом периоде патогенетические механизмы относительно превалируют над саногенетическими.

В период **разгара болезни** проявляются все специфические клинические симптомы данного заболевания, которые являются

результатом сочетания патогенетических и саногенетических феноменов. На этой стадии наблюдается полное развертывание саногенетических механизмов, динамическое противоборство и относительное равновесие патогенетических и саногенетических явлений.

Завершающий период развития заболевания чаще всего характеризуется преобладанием саногенетических механизмов над патогенетическими с постепенным исчезновением симптомов заболевания и нормализацией нарушенных функций. Последний период развития болезни, в клинической практике определяемый как исход заболевания, может быть различным. Возможны следующие исходы заболевания: *выздоровление (полное и неполное), хронизация процесса и смерть*. В большинстве случаев исходом заболевания является выздоровление. Понятие «выздоровление» является широким, во многом медико-социальным, а не медико-биологическим понятием и, в то же время, более специализированным процессом по сравнению с саногенезом. Выздоровление включает в себя не только саногенетические механизмы восстановления структуры утраченных функций, но также и полную ликвидацию этиологического фактора и патогенетических механизмов. Выздоровление всегда специфично и зависит от этиологических и патогенетических особенностей данного заболевания. Итогом выздоровления является такое состояние всех функциональных систем организма, при котором возможна их адекватная и максимально полная реализация в генетически обусловленных границах в соответствии с биологическими, возрастными возможностями организма и условиями окружающей среды, что составляет суть понятия «здоровье».

Исходы заболевания во многом определяются вариантом реализации саногенетического процесса. Первый предполагает устранение процессов, собственно составляющих суть патогенеза. Иначе говоря, саногенез в такой форме есть обратное развитие патогенеза, или ликвидация повреждений, составляющих суть данного патологического процесса. Эта форма протекания и завершения процесса саногенеза называется ***реституцией*** и характеризуется полным восстановлением структурной и функциональной целостности организма, например, первичное заживление раны. Этот результат можно назвать полным выздоровлением.

При полном выздоровлении в организме не остается привнесенных болезнью повреждений и расстройств и констатируется структурно-функциональная целостность организма. Но следует особо сказать, что полное выздоровление не есть возврат организма к исходному состоянию. Перенесенное заболевание неизбежно оставляет след, прежде всего,

закрепленный в мобилизованности саногенетических механизмов, например, приобретенный иммунитет.

Второй вариант реализации саногенеза обусловлен неспособностью организма сформировать антисистему, полностью симметричную патогенезу. Это вариант характеризуется активацией механизмов с иными функциональными проявлениями по отношению к патогенезу: восстановление не может быть достигнуто через инволюцию механизмов, сформировавших патогенез болезни. Такой вариант реализации саногенеза называется компенсацией и характеризуется отсутствием в конце саногенетического процесса структурной и функциональной исходной целостности функциональных систем при определенной компенсаторной достаточности, позволяющей обеспечивать динамическое равновесие с окружающей средой.

Отсюда **компенсаторные процессы** — совокупность приспособительных феноменов организма, возникающих на исходе заболевания и заключающихся в том, что функцию тканей, утраченную в результате их повреждения, осуществляют неповрежденные ткани пострадавшего органа либо другие органы или системы, обеспечивая полное или частичное возмещение структурного и функционального дефекта. Важную роль в обеспечении надежности компенсаторных процессов играет способность к широкой пластической тканевой и системной трансформации различных структур организма в дублировании той или иной утраченной функции. Так, например, происходит перестройка желудочного пищеварения при повреждении поджелудочной железы (более глубокое расщепление аминокислот, появление не свойственной желудку в норме амилолитической функции). В ряде случаев компенсаторный процесс развивается исключительно в самом поврежденном органе. Так, при гибели части мышечной ткани сердца вследствие инфаркта миокарда, компенсация сократительной функции органа обеспечивается за счет сохранившихся отделов миокарда. Подобным образом компенсируются дефекты функций при повреждении головного мозга и инкреторного аппарата поджелудочной железы, печени и других органов, основная функция которых в организме не дублируется. В других случаях компенсация утраченной функции происходит как за счет усиления работы сохранившейся части поврежденного органа, так и за счет усиления функциональной активности парного неповрежденного органа или другого органа родственной структурно-функциональной системы. Например, компенсация выделительной функции при одностороннем повреждении почки происходит как за счет усиления деятельности парной

интактной почки, так и за счет усиления выделения легкими, кишечником, кожей.

Материальная основа всех без исключения форм и проявлений компенсаторных процессов, представляющих саногенетическую реакцию организма на структурно-функциональную недостаточность того или иного рода, едина для всех уровней организации структуры, начиная с молекулярного и кончая организменным.

Она заключается в увеличении числа функционирующих структур, внутриклеточных (гипертрофия) или собственно самих клеток (гиперплазия), а также во внутриорганном, внутрисистемном и межсистемном перераспределении функциональных обязанностей. В компенсаторном процессе обязательно присутствуют все эти формы, но в зависимости от вида и рода ткани может преобладать та или иная. Так, например, компенсация в костном мозге, ЦНС и миокарде происходит в основном за счет внутриклеточной гипертрофии, а в печени, поджелудочной железе — за счет увеличения числа клеток ткани (гиперплазии).

Компенсация может быть *срочной и долговременной*. При внезапном и сильном повреждающем воздействии патогенного фактора заместительные процессы не успевают развернуться в полной мере, и организм может использовать наличный сиюминутный запас, что не всегда бывает достаточным для сохранения жизни. В этих случаях резкую интенсификацию адаптивных процессов расценивают как *срочную компенсацию*. Механизм ее реализации, как правило, — резкое *увеличение функциональной деятельности здоровой, интактной части поврежденной ткани* или викарное повышение функциональной активности парного органа. Если организму с помощью этих механизмов удастся сохранить достаточный уровень жизнедеятельности, то спустя примерно сутки начинают активизироваться другие, дополнительные компенсаторные механизмы *долговременной компенсации*. Главным способом ее реализации является воспроизведение организмом все новых и новых структур, взамен погибающих в процессе болезни, что нередко в течение долгих лет поддерживает и обеспечивает жизнедеятельность больного организма. В условиях существенного ограничения адекватной реализации функциональных систем организм вынужден формировать компенсационные механизмы вне гомеостатических рамок. Нередко результатом саногенетического процесса, развивающегося по этому варианту, является хронизация патологического процесса.

Кроме указанных двух основных форм проявления и исхода

саногенеза есть и промежуточная форма — регенерация, включающая в себя элементы и реституции, и компенсации. Величина того или иного компонента в регенерационном процессе может зависеть от множества как внутренних, так и внешних условий протекания данного процесса саногенеза. Так, заживление раны с образованием рубца есть результат дополнения реституции (обратного восполнения) тканевого дефекта процессом компенсации — замещения невосполненного дефекта фиброзной тканью.

Итогом саногенетических реакций, протекающих по смешанному *регенеративному* типу с неполным структурно-функциональным восстановлением, является *неполное выздоровление*. Оно обуславливает неадекватную реализацию функциональных систем организма. Следует особо подчеркнуть, что при неполном выздоровлении также полностью ликвидирован этиологический фактор и патогенетические механизмы заболевания.

В случае сохранения в организме этиологического фактора и некоторых механизмов патогенеза болезни речь может идти о *хронизации заболевания*. Надо сказать, что в последние годы отмечен необычайно быстрый рост количества хронических заболеваний. Переход острого процесса в хроническую форму можно представить как консервацию стадии разгара болезни, при которой патогенетические и саногенетические процессы находятся в динамическом равновесии. Стабилизация такого состояния является или следствием чрезмерной патогенности этиологического фактора, или, что чаще всего наблюдается, слабости саногенетических механизмов, ущербности саногенетических программ, неспособных полностью ликвидировать этиологический фактор и редуцировать патологический процесс. И в том, и в другом случае вариантом реализации саногенетического процесса является *компенсация*.

3. Компенсация — процесс, объединяющий сложные и многообразные реакции по функциональному замещению или возмещению утраченных или недостаточных функций. В свете рефлекторной теории И. П. Павлова материальным субстратом компенсаторных перестроек является ЦНС. Формирование механизмов компенсации подчинено законам высшей нервной деятельности. Современная теория компенсации базируется на трех основных принципах: причинности, единстве анализа и синтеза и структурности.

1. Принцип причинности — формирование компенсаторных реакций обусловлено воздействием внешней и внутренней среды организма на нервную систему: видоизмененное восприятие нервной

системой факторов среды неизбежно вызывает с ее стороны ответную активную реакцию, причем сила и характер этой реакции зависят, прежде всего, от состояния организма и тех условия, которые его окружают, а не только от степени нарушения той или иной функции или органа. Механизм формирования компенсационной реакции — образование новых временных связей в коре больших полушарий головного мозга. Разнообразная детерминация компенсаторных процессов показывает, что последние не могут быть объяснены только биологическими свойствами организма и что существенную роль в них играют многочисленные психологические (установка, свойства личности и др.) и социальные (условия жизни, воспитания и т. д.) факторы.

2. *Принцип единства анализа и синтеза* — способность нервной системы выделять в сложных воздействиях среды на организм отдельные элементы, значимые для текущего состояния организм, и синтезировать новую совокупность их в единое целое, дающее качественное представление о факторе воздействия с учетом имеющегося дефекта восприятия (компенсационное представление). Этот принцип раскрывает компенсацию как совокупную деятельность периферических воспринимающих приборов и корковых механизмов. В процессе анализа и синтеза, внешних воздействиях у человека образуется весьма сложная по строению функциональная система анализаторов. Полное или частичное нарушение функций какого-либо анализатора приводит к определенным нарушениям этой системы, что отражается в первую очередь на аналитической деятельности. Включение компенсаторных функций приводит к перестройке сохранных анализаторов, благодаря чему способность к аналитико-синтетической деятельности сохраняется, хотя диапазон, уровень, степень и путь анализа сужаются.

3. *Принцип структурности* — динамическая взаимосвязь структуры головного мозга с его функциями, способность локальных центров, регулирующих те или иные функции. Принимать и отвечать на пространственно локализованные, но «чужие» раздражители. Строгая локализация функций в коре головного мозга представляет собой в то же время целостную динамическую систему, в которой каждое местное воздействие влечет за собой изменение во всей системе. Именно благодаря динамической системности коры больших полушарий возможны иррадиация, концентрация и взаимная индукция процессов возбуждения и торможения и образование на этой основе новых временных связей. Тот факт, что организм функционирует как единое целое, весьма важен для объяснения компенсации дефектов. Именно благодаря динамической

системности высшей нервной деятельности выпадение или частичное нарушение функций того или иного анализатора не вызывает ничем не возмestimых потерь. Взамен утраченного способа образования временных нервных связей в нервной системе проторяются новые, обходные пути, формируются новые условно-рефлекторные нервные связи, восстанавливающие нарушившееся равновесие во взаимоотношениях организма и среды.

В то же время не следует забывать, что перестройка внутрицентральных отношений сразу после потери зрения носит обычно патологический характер, что проявляется, например, в ослаблении возбуждательного и тормозного процессов, приводящем к неадекватности поведения — повышенной раздражительности, аффективности или, напротив, апатичности. Однако со временем эти патологические явления, вызванные сложностью перестройки межсистемных связей и психологической реакцией личности на нарушение зрения и выражающиеся в неадекватности поведения, исчезают.

Саногенетический механизм компенсации основывается на нормальном функционировании сохранных систем. Современные исследования показывают, что работа механизма компенсации нарушенных функций подчиняется общим закономерностям высшей нервной деятельности, так как его субстратом является центральная нервная система. Как уже указывалось, в основе компенсации лежит рефлекторная деятельность организма. При этом включение механизмов компенсации происходит безусловно-рефлекторным путем автоматически, а дальнейшее развитие компенсаторных приспособлений есть деятельность условнорефлекторная.

Исследования П. К. Анохина (1975) показали, что рефлекторный характер возникновения и протекания компенсаторных перестроек основан на принципах, общих для возмещения любого дефекта. Согласно П. К. Анохину, компенсация является частным и особым случаем рефлекторной деятельности центральной нервной системы и потому, подчиняясь общим принципам, выделенным И. П. Павловым, в то же время имеет свою специфику. Независимо от характера и локализации дефекта компенсаторные приспособления осуществляются по одной и той же схеме и подчиняются следующим принципам:

1. *Принцип сигнализации дефекта* — никакое отклонение от нормальной жизнедеятельности организма, то есть по сути дела никакое нарушение биологического равновесия организма и окружающей среды не остается «незамеченным» со стороны центральной нервной системы.

Чрезвычайно важным является указание П. К. Анохина на то, что ведущая нервная сигнализация о дефекте может не совпадать с зоной дефекта. (при слепоте начало компенсации связано с сигнализацией о нарушениях пространственной ориентировки).

2. *Принцип прогрессивной мобилизации компенсаторных механизмов* — организм оказывает дефекту значительно большее противодействие, нежели отклоняющее действие, вызванное нарушением функции. Данный принцип имеет для теории компенсации важное значение, поскольку свидетельствует об огромных потенциальных возможностях организма, о его способности преодолевать всевозможные отклонения от нормы.

3. *Принцип непрерывного обратного афферентирования компенсаторных приспособлений (принцип обратной связи)* — афферентирование отдельных этапов восстановления функций. Здесь компенсация представлена как процесс, постоянно регулируемый центральной нервной системой.

4. *Принцип санкционирующей афферентации* — существование последней связи, закрепляющей новые компенсаторные функции и тем самым свидетельствующий, что компенсация — это процесс, имеющий конечный характер.

5. *Принцип относительной устойчивости компенсаторных приспособлений* — заключается в возможности возврата прежних функциональных нарушений в результате действия сильных и сверхсильных раздражителей. Значимость данного принципа чрезвычайно велика, поскольку он свидетельствует о возможности декомпенсации.

Эти принципы могут быть применены к компенсаторным процессам, развивающимся при поражении различных органов, в частности при инсульте. Так, парез или паралич нижней конечности вызывает нарушение равновесия и ходьбы. Это влечет за собой изменение сигнализации от рецепторов вестибулярного аппарата, проприоцепторов мышц, рецепторов кожи конечностей и туловища, а также от зрительных рецепторов (принцип сигнализации дефекта). В результате переработки этой информации в ЦНС функция определенных моторных центров и мышечных групп меняется таким образом, чтобы восстановить в той или иной степени равновесие и сохранить возможность передвижения, хотя и в измененном виде. По мере увеличения степени повреждения сигнализация о дефекте может нарастать, тогда в компенсаторные процессы вовлекаются новые области ЦНС и соответствующие им

мышечные группы (принцип прогрессирующей мобилизации запасных компенсаторных механизмов). В дальнейшем, по мере эффективной компенсации или устранения самого поражения, состав афферентного импульсного потока, поступающего в высшие отделы нервной системы, меняется, соответственно выключаются определенные отделы этой функциональной системы, ранее участвовавшие в компенсаторной деятельности, или включаются новые ее компоненты (принцип обратной афферентации этапов восстановления нарушенных функций). Сохранение достаточно стабильного анатомического дефекта после выздоровления будет давать о себе знать определенной комбинацией афферентации, поступающих в высшие отделы нервной системы, которые на этой основе обеспечат образование стабильной комбинации временных связей и оптимальную компенсацию, т. е. минимальную хромоту при данном поражении (принцип санкционирующей афферентации).

Компенсация, как и любая другая долговременная адаптационная реакция, может проходить четыре основные стадии.

Стадия срочной компенсации: компенсаторная гиперфункция специфической компенсирующей функциональной системы, выраженный синдром стресса. Если другие приспособительные реакции пораженного организма быстро ликвидируют функциональный дефект, то компенсаторные процессы ограничиваются этой стадией.

Переходная стадия от срочной компенсации к долговременной: сочетание компенсаторной гиперфункции и синдрома стресса с активацией синтеза нуклеиновых кислот и белков в клетках специфической компенсирующей функциональной системы и формированием системного структурного следа. По мере развития этой стадии функциональный дефект, вызванный поражением, синдром стресса, дефицит энергии в клетках компенсирующей системы постепенно ликвидируются.

Стадия устойчивой долговременной компенсации: ликвидация или значительное уменьшение функционального дефекта, наличие сформировавшегося структурного следа в компенсирующей функциональной системе и минимальная активация синтеза белка в клетках этой системы, необходимая для обновления увеличивающейся массы структур.

Стадия функциональной недостаточности может развиваться при большом первоначальном функциональном дефекте, а также в результате дополнительных поражений организма. На этой стадии происходит переход компенсаторного процесса в декомпенсацию за счет двух основных механизмов:

— при большой гипертрофии рост клеток несбалансирован и сопровождается избирательным отставанием массы структур, ответственных за ионный транспорт, энергообеспечение и использование энергии для осуществления физиологической функции;

— после длительного периода гиперфункции и гипертрофии в нервной системе, эндокринных железах и исполнительных органах может развиваться своеобразный комплекс локального изнашивания: снижение синтеза нуклеиновых кислот и белков, нарушение обновления структур, гибель части клеток и развитие органного склероза.

Формирование компенсаторных процессов при любом поражении организма во многом зависит от его предшествующего состояния и может быть стимулировано различными факторами. Наличие у человека многообразных двигательных навыков и развитие их в процессе тренировочных занятий способствует компенсации при поражениях нервной системы. У лиц, тренированных физическими нагрузками, компенсация протекает более совершенно.

Три вида влияния коры, способствующих компенсаторной перестройке нижележащих отделов ЦНС:

— нисходящее влияние коры, определяющее возбудимость, лабильность, тонус и работоспособность подкорковых центров;

— безусловнорефлекторная деятельность коры, обеспечивающая совершенство осуществления безусловных рефлексов;

— условнорефлекторная деятельность коры, ее способность образовывать новые условные рефлексы, с помощью которых достигается наиболее совершенная компенсация.

Можно выделить три возможные структуры, которые обеспечивают компенсацию функций у больных с поражением нервной системы:

— сохранившиеся элементы поврежденной структуры;

— структуры, близкие в функциональном отношении;

— дополнительные структуры и механизмы.

Заместительные механизмы с вовлечением этих трех структур нередко выступают содружественно в компенсаторном акте, однако более вероятно их последовательное включение. Компенсация функций при различных поражениях нервной системы может стать фактором, закрепляющим восстановительные механизмы, возникающие в связи с реституцией и регенерацией, или основным фактором возмещения или замещения утраченных функций.

Саногенетическое значение процесса компенсации в восстановлении нарушенных функций велико, поскольку в отличие от процесса реституции

компенсаторные механизмы могут протекать в течение значительно более длительного времени и совершенствоваться под влиянием физической тренировки.

Компенсация нарушенных функций — это активный процесс, в ходе которого организм человека использует сложный комплекс различных, наиболее целесообразных в данной ситуации реакций, обеспечивающих наибольшую степень управляемости сегментами тела с целью оптимальной стратегии и тактики во взаимоотношениях с внешней средой.

В процессе функциональной перестройки, направленной на компенсацию нарушенных функций, нервная система проявляется как единое целое посредством рефлекторных механизмов различной сложности, замыкающихся соответственно на разных ее уровнях:

- а) вегетативные ганглии;
- б) интегративно-координаторный аппарат спинного мозга;
- в) анализаторно-координаторный аппарат различных анализаторов;
- г) система анализаторов.

У больных с патологией нервной системы компенсаторные механизмы проходят, с точки зрения О. Г. Когана и др. (1988), следующие этапы: включение, формирование, совершенствование и стабилизацию.

Период включения начинается непосредственно после повреждения мозга. Вероятно, инициальный его момент — это отсутствие соответствующей афферентации в расположенные выше отделы ЦНС как специфическими, так и неспецифическими проводящими путями.

Формирование компенсации физиологически связано с поиском модели компенсаторного механизма, необходимого для замещения данной нарушенной функции. Организм человека в отличие от робота осуществляет активное решение подобной задачи не методом «проб и ошибок», а путем прогнозирования вероятного и потребного будущего, в связи с чем в компенсаторный механизм сразу же включаются те системы, которые с наибольшей вероятностью и целесообразностью смогут компенсировать данный структурно-функциональный дефект.

Период совершенствования компенсаторных механизмов наиболее длителен и продолжается в течение всего восстановительного и резидуального периодов. Длительная тренировка компенсаторных механизмов (передвижение с помощью костылей, манипулятивная деятельность, конт-роль мочеиспускания и пр.) может обеспечить достаточную компенсацию утраченных функций, однако на определенной стадии дальнейшее совершенствование сложных рефлекторных механизмов уже не приводит к существенному изменению, т. е. наступает

стабилизация компенсации.

В период стабилизации компенсации происходит динамически устойчивое уравнивание организма человека с определенным структурно-функциональным дефектом во внешней среде. Необходимое условие устойчивости компенсаций, возникающих при патологии нервной системы, — регулярная тренировка и использование компенсаторных механизмов (передвижение с помощью костылей, палочки, самостоятельно, самообслуживание, производственная деятельность и др.).

Тесная взаимосвязь и взаимообусловленность основных саногенетических механизмов (реституции, регенерации и компенсации) обеспечивают определенную степень восстановления физиологических функций организма и приспособления человека к окружающей среде с выполнением соответствующих социальных функций (трудовая деятельность, обучение, общение, само- и самообслуживание и др.). На восстановление именно этих основных саногенетических процессов должны быть направлены реабилитационные мероприятия, чтобы содействовать стимуляции реституционных, регенеративных и компенсаторных механизмов восстановления структуры и функции у больных с поражением нервной системы.

Образно говоря, **хронизация** — это сосуществование организма с болезнью, его продолжительная жизнедеятельность вне генетически обусловленных гомеостатических пределов.

При наличии этиологического фактора и патогенетических механизмов реализации его повреждающего действия в хроническом течении болезни может наблюдаться периодическое снижение биосинтетической активности компенсаторных структур, в дальнейшем сменяемое подъемами их активности. Обычно этим обусловлена смена *рецидивов и ремиссий* при хроническом течении болезни. Иногда снижение активности компенсаторных процессов может объясняться не столько «атакой» этиологического фактора или активацией патогенетических механизмов повреждения, сколько нехваткой материальных ресурсов для обеспечения саногенетических компенсаторных процессов, которые, являясь филогенетически более древними, крайне неэффективны и затратны. Поэтому *фаза устойчивой долговременной компенсации* может сменяться *фазой декомпенсации*, основным признаком которой является затухание компенсаторных процессов, а в последующем и полная их остановка.

Последним исходом болезни является *гибель организма*. Постепенное в процессе жизни ограничение жизнедеятельности организма, сдача

позиций динамической круговой обороны организма, проявляющаяся в угасании (снижении подвижности) компенсаторно-приспособительных процессов, планомерном (запрограммированном) сужении экологической ниши — закономерный и естественный процесс, называемый старением. Совершенно иная ситуация наблюдается при болезни. В результате внезапного прорыва этиологическим фактором динамической обороны организма, уничтожения его защитных саногенетических механизмов, скоропостижного разрушения его систем жизнеобеспечения и несостоятельности компенсаторных процессов может произойти гибель организма. Летальный исход обуславливается неспособностью компенсаторно-приспособительных и саногенетических механизмов противостоять патогенетическому процессу.

Подводя итог развернутому описанию общих характеристик КПР и СГР, следует подчеркнуть, что врачу-терапевту и врачу-реабилитологу для правильной оценки механизмов возникновения и дальнейшего развития болезни необходимо представлять, каким образом формируются сложные ответные реакции организма, как определять их адекватность, где они полезны, а где наоборот — вредны. Только на основании этого следует строить лечебную и реабилитационную программу, дабы не причинить вред организму в процессе своего терапевтического или реабилитационного вмешательства.

ГЛАВА 5. Клеточная функциональная система и ее компенсаторно-приспособительные реакции. Механизмы клеточного повреждения. Саногенетические программы на клеточном структурно-организационном уровне

Как уже говорилось в главе, посвященной описанию структуры функциональных систем, они могут формироваться как в вертикальном, так и в горизонтальном направлении. Типовой первичной горизонтальной функциональной системой является клетка. Обозначим основные структурные звенья функциональной системы.

«Рецептор результата».

Внутриклеточные рецепторы, как правило являются или белкам, взаимодействующие с факторами транскрипции. Факторами транскрипции — белки, контролирующие процесс синтеза мРНК на матрице ДНК (транскрипцию) путём связывания со специфичными участками ДНК. Большинство внутриклеточных рецепторов связываются с лигандами, поступающими в клетку извне или образующиеся в ней в цитоплазме, переходят в активное состояние, транспортируются вместе с лигандом в ядро клетки, там связываются с ДНК и либо индуцируют, либо подавляют экспрессию некоторого гена или группы генов. Они обеспечивают снижение (репрессоры) или повышение (активаторы) константы связывания РНК-полимеразы с регуляторными последовательностями регулируемого гена. Определяющая черта факторов транскрипции — наличие в их составе одного или более ДНК-связывающих доменов, которые взаимодействуют с характерными участками ДНК, расположенными в регуляторных областях генов.

Другие белки, играющие ключевую роль в регуляции экспрессии генов, такие как коактиваторы, гистонацетилазы, киназы, метилазы, не имеют ДНК-связывающих доменов, и, следовательно, не могут быть причислены к транскрипционным факторам.

Особым внутриклеточным рецепторным механизмом является рецептор оксида азота действия обладает Проникая через мембрану оксид азота (NO) связывается с растворимой (цитозольной) гуанилатциклазой,

ферментом который синтезирует вторичный посредник — цГМФ.

«Обратная афферентация».

Внутриклеточные молекулярные сигналы многочисленны, среди них в первую очередь следует назвать собственно регуляторы клеточного цикла (циклины, циклинзависимые протеинкиназы, их активаторы и ингибиторы) и онкосупрессоры. В большинстве случаев передача сигнала внутри клетки представляет собой цепь последовательных биохимических реакций, осуществляемых ферментами, часть из которых активируется вторичными посредниками. Такие процессы обычно являются быстрыми: их продолжительность — порядка миллисекунд в случае ионных каналов и минут — в случае активации протеинкиназ и липид-опосредованных киназ. Однако в некоторых случаях от получения клеткой сигнала до ответа на него могут проходить часы и даже сутки (в случае экспрессии генов). Пути передачи сигнала, или сигнальные пути, часто бывают организованы как сигнальные каскады: количество молекул белков и других веществ, принимающих участие в передаче сигнала, возрастает на каждом последующем этапе по мере удаления от первоначального стимула. Таким образом, даже относительно слабый стимул может вызывать значительный ответ. Это явление называется **амплификацией сигнала**.

«Исполнительные структуры».

Клетка состоит из трёх основных компартментов: плазматической мембраны, ядра (включая ядерный геном) и цитоплазмы (цитозоль с находящимися в нём структурированными субклеточными единицами — органеллами). Цитозоль содержит органеллы, цитоскелет и включения. Органелла (органонд) — специализирующийся на выполнении конкретной функции и метаболически активный компонент цитоплазмы. К органеллам относят свободные рибосомы, гранулярную эндо- плазматическую сеть (шероховатый эндоплазматический ретикулум), гладкую эндоплазматическую сеть (гладкий эндоплазматический ретикулум), митохондрии, комплекс Гольджи, центриоли, окаймлённые пузырьки, лизосомы и пероксисомы. Относительное расположение компонентов внутри клетки не хаотично: каждый компонент занимает положение, оптимальное для выполнения его специализированной функции.

Эндоплазматическая сеть (ЭПС) — это состоящая из мембран сложная система каналов и полостей, пронизывающая всю цитоплазму и образующая единое целое с наружной клеточной мембраной и ядерной оболочкой. ЭПС бывает двух типов — гранулированная (шероховатая) и гладкая. На мембранах гранулированной сети располагается множество рибосом, на мембранах гладкой сети их нет. Основная функция ЭПС —

участие в синтезе, накоплении и транспортировке основных органических веществ, вырабатываемых клеткой. Белок синтезируется гранулированной, а углеводы и жиры — гладкой ЭПС.

Митохондрии снаружи ограничены внешней мембраной, имеющей в основном то же строение, что и плазматическая мембрана. Под наружной мембраной располагается внутренняя мембрана, образующая многочисленные складки — кристы. На кристах находятся дыхательные ферменты. Во внутренней полости митохондрий размещаются рибосомы, ДНК, РНК. Новые митохондрии образуются при делении старых. Основная функция митохондрий — синтез АТФ. В них синтезируется небольшое количество белков ДНК и РНК.

Аппарат Гольджи состоит из 3—8 сложенных стопкой, уплощенных и слегка изогнутых дискообразных полостей. Он выполняет в клетке разнообразные функции: участвует в транспорте продуктов биосинтеза к поверхности клетки и в выведении их из клетки, в формировании лизосом, в построении клеточной мембраны.

Лизосомы представляют собой простые сферические мембранные мешочки (мембрана одинарная), заполненные пищеварительными ферментами, расщепляющими углеводы, жиры, белки, нуклеиновые кислоты. Их основная функция — переваривание пищевых частиц и удаление отмерших органоидов.

Клеточный центр принимает участие в делении клетки и располагается около ядра. В состав клеточного центра клеток животных и низших растений входит центриоль. Центриоль — парное образование, она содержит две удлинённые гранулы, состоящие из микротрубочек, и расположенные перпендикулярно друг другу центриоли.

Органоиды движения — жгутики и реснички — представляют собой выросты клетки и имеют однотипное строение у животных и растений. Движение многоклеточных животных обеспечивается сокращениями мышц. Основной структурной единицей мышечной клетки являются миофибриоллы — тонкие нити, расположенные пучками вдоль мышечного волокна.

Крупная центральная вакуоль встречается в клетках растений и представляет собой мешок, образованный одинарной мембраной. (Более мелкие вакуоли, например, пищеварительные и сократительные, встречаются как в растительных, так и в животных клетках.) В вакуоли содержится клеточный сок — концентрированный раствор различных веществ (минеральных солей, сахаров, кислот, пигментов, ферментов), которые здесь хранятся.

Клеточные включения — углеводы, жиры и белки — это непостоянные компоненты клетки. Они периодически синтезируются, накапливаются в цитоплазме в качестве запасных веществ и используются в процессе жизнедеятельности организма.

Главными эффекторными системами клетки являются: аденилатциклазная, фосфолипазно-кальциевая и гуанилатциклазная система.

Аденилатциклазная система. Центральной частью аденилатциклазной системы является фермент аденилатциклаза, который катализирует превращение АТФ в цАМФ. Этот фермент может либо стимулироваться G_s -белком (от английского stimulating), либо подавляться G_i -белком (от английского inhibiting); цАМФ после этого связывается с цАМФ-зависимой протеинкиназой, называемой также протеинкиназа А, РКА. Это приводит к ее активации и последующему фосфорилированию белков-эффекторов, выполняющих какую-либо физиологическую роль в клетке.

Фосфолипазно-кальциевая система. G_q -белки активируют фермент фосфолипазу С, которая расщепляет РИР2 (мембранный фосфоинозитол) на две молекулы: инозитол-3-фосфат (IP3) и диацилглицерид. Каждая из этих молекул является вторичным посредником. IP3 далее связывается со своими рецепторами на мембране эндоплазматического ретикулума, что приводит к освобождению кальция в цитоплазму и запуску многих клеточных реакций.

Гуанилатциклазная система. Центральной молекулой данной системы является гуанилатциклаза, которая катализирует превращение ГТФ в цГМФ. цГМФ модулирует активность ряда ферментов и ионных каналов. Существует несколько изоформ гуанилатциклазы. Одна из них активируется оксидом азота NO, другая непосредственно связана с рецептором предсердного нат-риуретического фактора; цГМФ контролирует обмен воды и ионный транспорт в почках и кишечнике, а в сердечной мышце служит сигналом релаксации.

«Центральная архитектура».

Клеточное ядро, самый крупный органоид клетки, заключенный в оболочку из двух мембран, насквозь пронизанных многочисленными порами. Через них осуществляется активный обмен веществами между ядром и цитоплазмой. В ядре находятся ядрышко (одно или несколько), хромосомы, ДНК, РНК, белки, углеводы, липиды. Ядрышко формируется определенными участками хромосом; в нем образуются рибосомы. Хромосомы видны только в делящихся клетках. В интерфазном

(неделящемся) ядре они присутствуют в виде тонких длинных нитей хроматина (соединения ДНК с белком). Ядро содержит 23 пары хромосом (диплоидный набор: 22 x 2 + XY у мужчин и 22 x 2 + 2X у женщин). Ядра соматической клетки содержат ядерный геном. Реализация генетической информации (транскрипция и процессинг) и другие функции ядра происходят при участии ДНК и разных видов РНК.

Хроматин — комплекс ядерной ДНК с белками (гистоны, негистоновые белки). Полость ядра заполнена ядерным соком. Ядро, благодаря наличию в нем хромосом, содержащих наследственную информацию, выполняет функции центра, управляющего всей жизнедеятельностью и развитием клетки.

Известно много способов регуляции жизнедеятельности клетки, включая генетическую регуляцию внутриклеточных процессов. Регуляция клеточного цикла и пролиферация (или блок пролиферации) клеток регулируются внутриклеточными сигналами под влиянием внеклеточных гормонов (например, гормон роста, эстрогены, ФСГ), цитокинов (например, ИЛ и интерфероны), факторов роста (например, фактор роста эпидермиса). Некоторые из таких молекулярных сигналов расцениваются как стимулирующие митогенную активность факторы. Существенное влияние на пролиферативную активность клеток оказывают и контакты с элементами межклеточного матрикса (например, с ламинином и фибронектином). После взаимодействия с соответствующими рецепторами такие митогенные сигналы (в значительном числе случаев при помощи связанных с G-белками протеинкиназ) передаются на соответствующие участки генома, активируя транскрипцию контролирующих фазы клеточного цикла генов (например, циклинзависимых протеинкиназ).

Функции ядра клетки: а) регуляция процессов обмена веществ в клетке; б) хранение наследственной информации и ее воспроизводство; в) синтез РНК; г) сборка рибосом. Но все-таки главная функция ядра — хранение и передача наследственной информации.

Клетки — программные системы, дающие адаптивные ответы в рамках генетических стереотипов. Функционирование клеток представляет собой реализацию стереотипных программ реагирования получением полезного приспособительного результата. Живые клетки дифференцированных организмов отличаются по форме и нередко по своим функциям. Последние можно разбить на четыре категории: подвижность, раздражимость, метаболизм и размножение.

Подвижность проявляется в различных формах: 1) внутриклеточная

циркуляция содержимого клетки; 2) перетекание, обеспечивающее перемещение клеток (например, клеток крови); 3) биение крошечных протоплазматических выростов — ресничек и жгутиков; 4) сократимость, наиболее развитая у мышечных клеток.

Раздражимость выражается в способности клеток воспринимать стимул и реагировать на него импульсом или волной возбуждения. Эта активность выражена в наивысшей степени у нервных клеток. Клетки также способны не только изменять свой энергетический обмен, обмен веществ, строение в ответ на внешние раздражения, но и самоизлечиваться от повреждения их генетического аппарата и даже от повреждений внутриклеточных органелл. Открыты специальные репарирующие (восстанавливающие; ферменты клеток, которые синтезируются под контролем специальных генов.

Метаболизм включает все превращения вещества и энергии, протекающие в клетках.

Размножение обеспечивается способностью клетки к делению и образованию дочерних клеток. Именно способность воспроизводить самих себя и позволяет считать клетки мельчайшими единицами живого. Однако многие высокодифференцированные клетки эту способность утратили.

Клетка существует в постоянном контакте с окружающими клетками или с окружающими организм веществами. Жизнь клетки, по существу, заключается в поглощении веществ извне, преобразовании этих веществ в нужные для жизни клетки компоненты и передаче их в другие клетки, или запасании внутри данной клетки, или выведении из организма (экскреция). Этот обмен веществ тесно переплетен с энергетическим обменом. Он происходит под контролем генетического аппарата клеток.

Главным *полезным приспособительным результатом клеточной ФС*, необходимым для успешного выживания и обеспечивающим адаптивный эффект, является сохранение адекватности и нормальной взаимообусловленности во времени и пространстве трех процессов обмена: информационного (передача генетической информации), энергетического и обмена веществ.

Клеточные КПР и СГР являются также стереотипными запрограммированными процессами (программами). Они базируются на следующих основополагающих свойствах клеток:

— отграничение от внеклеточной среды за счет биологического барьера — мембраны, позволяющей осуществлять свободный, но избирательный обмен информацией, энергией и веществом

с экстрацеллюлярным пространством;

— способность в процессе жизнедеятельности создавать функциональные резервы;

— способность создавать и активно поддерживать неравновесный баланс внутриклеточного и внеклеточного состава.

Последнее свойство, как известно, базируется на наличии у клетки физиологических механизмов, препятствующих исчезновению (выравниванию) градиентов между внутренней и внешней средой клетки вследствие диффузных, осмотических, тепловых, электрических и других физических процессов. Гибель клетки характеризуется исчезновением ее неравновесного состояния, то есть выравниванием всех градиентов. Наиболее общим неспецифическим признаком какого-либо воздействия на клетку является изменение неравновесного баланса внутренней и экстрацеллюлярной среды. Поэтому любое воздействие на клетку активирует, прежде всего, клеточные компенсаторно-приспособительные механизмы, направленные на поддержание этого неравновесного баланса (поддержание градиентов). Для подтверждения этого тезиса следует дать описание ряда клеточных КПР.

Клеточные компенсаторно-приспособительные реакции.

Наиболее общей клеточной КПР, направленной на повышение устойчивости мембран клетки является усиление пластических (строительных) процессов путем активации генома, который отвечает за репродукцию мембранных структур. Так, например, стимуляция липопротеидами низкой и очень низкой плотности белка-рецептора клетки, ответственного за распознавание белкового компонента приводит к активации в клетке метаболических компенсаторно-приспособительных реакций, предохраняющих от холестериновой перегрузки: активизируется его эстерификация и дренажные механизмы обратного транспорта холестерина, понижается синтез собственного холестерина, но при этом усиливается синтез мембран с использованием холестерина.

Другой клеточной КПР является неспецифическое возбуждение аденилатциклазной (транспортной) системы мембраны клетки. Интенсифицируется трансмембранный перенос энергетических субстратов и, прежде всего, углеводов и жиров. Важным компонентом повышения устойчивости клетки является увеличение функциональной активности и эффективности ионных насосов, а также оптимизация регулирования трансмембранного распределения ионов К, Na и Ca. За счет уменьшения содержания в клетке ионов водорода повышается резистентность электрофизиологических параметров клетки.

Отмечается также интенсификация функционирования внутриклеточных структур: активизируется система тканевого дыхания, задействуются резервные органеллы (принцип перемежающейся активности) и, в первую очередь, митохондрии, где активизируются *процессы окисления* внутриклеточных резервных молекул и депонированных субстратов, увеличивается в системе гликолиза продукция АТФ и ее ресинтез. Определенный вклад в интенсификацию энергообеспечения внутриклеточных процессов вносит активация *ферментов внутриклеточного транспорта* и утилизации энергии АТФ (адениннуклеотидтрансферазы, креатинфосфокиназы, АТФазы).

Другой клеточной КПР, направленной на компенсацию внешнего воздействия и повышающей устойчивость клетки, является увеличение активности *буферных систем* клетки: ограничение внутриклеточного ацидоза, нарастающего вследствие интенсификации окислительных процессов. Все вышесказанное в свою очередь инициирует другую КПР — оптимизация содержания и циркуляции внутриклеточной жидкости: *уменьшение объема клеток*.

Относительно сложной, но эффективной клеточной КПР является *изменение числа и чувствительности мембранных рецепторов* путем погружения или поднятия на поверхность клетки их активных молекулярных центров. Другой эффективной КПР является изменение интенсивности синтеза (количества) различных вторичных внутриклеточных посредников передачи информационного сигнала (инизитолтрифосфат, диацилглицерол, цАМФ, цГМФ, внутриклеточный информационный адаптер — G-белки и т. д.), с помощью которых осуществляется информационная связь мембранных рецепторов с эффекторными системами клетки и активизируется большинство клеточных ферментативных систем. Все описанные выше компенсаторно-приспособительные реакции, направленные на предотвращение одномоментного острого повреждения клетки, реализуются прежде всего в виде ускоренного считывания и реализации программ генетически детерминированной жизнедеятельности клетки.

В результате продолжительной активации метаболических процессов в клетке, ускорения синтеза и сборки органоидов увеличивается размер клетки и число функционирующих в ней структур. Этот вариант КПР можно обозначить как *клеточная адаптация*. Эта форма долговременной КПР, развивающаяся на основе срочных, многократно реализуемых КПР, называется *гипертрофией*. Гипертрофия нередко является причиной такого хорошо известного адаптивного феномена, как «*системный структурный*

след». Формирование под влиянием повышенной и длительной функциональной активности клетки генетической реакции активации синтеза нуклеиновых кислот и специфических белков приводит к увеличению экспрессии определенных генов. Избирательные изменения генетической программы в свою очередь приводят к избирательному росту активности ключевых структурных элементов клетки (мембраны, органеллы, группы ферментов и т. д.), которые и обеспечивают в последующем увеличение функциональной мощности клеточных систем, ответственных за формирование КПР (феномен адаптационной стабилизации структур — ФАСС).

Повреждение клеточной функциональной системы.

Если адаптационные возможности клетки недостаточны (истощение резервов) или компенсаторно-приспособительные программы не совершенны, может возникнуть повреждение клетки. Повреждение клетки как совокупность механизмов реализации цепи последовательных повреждений, возникающих при действии этиологического фактора, можно разделить на несколько периодов. Первый период, называемый паранекрозом (предповреждение), представляет собой обратимую стадию патогенеза, который характеризуется истощением функциональных резервов и резким снижением интенсивности КПР. В основном это процессы *расстройства регуляции функций клеток* (нарушение образования вторичных посредников — нарушение фосфорилирования протеинкиназ). Вторым звеном в последовательности развития повреждения клетки являются дистрофии.

Клеточные дистрофии — нарушения обмена веществ, сопровождающиеся расстройством функций клеток, пластических процессов в них, а также структурными изменениями, ведущими к нарушению жизнедеятельности клеток.

Причины дистрофий: эндокринные расстройства (например, недостаточная продукция или низкая активность гормонов щитовидной железы) и прямое повреждение клеток различными патогенными факторами.

Механизмы дистрофий разнообразны:

- синтез аномальных, при норме не встречающихся в клетке, веществ (например, белково-полисахаридного комплекса — амилоида);
- избыточное превращение одних соединений в другие (например, жиров и углеводов в белки, углеводов в жиры);
- декомпозиция (фанероз): распад субклеточных структур и/или веществ (например, белково-липидных комплексов мембран);

- инфильтрация клеток и межклеточного вещества органическими и неорганическими соединениями (например, ЛПНП и Ca^{2+} клеток интимы артерий при атеросклерозе).

Виды клеточных дистрофий: а) белковые, б) минеральные, в) жировые, г) пигментные, д) углеводные.

1. Белковые дистрофии характеризуются изменением физико-химических свойств клеточных белков, следствием чего является нарушение их ферментативной и структурной функций. Различают зернистую, гиалиново-капельную и гидропическую дистрофии. Эти разновидности диспротеинозов — последовательные этапы нарушений обмена белков, приводящие к некрозу клеток. Чаще диспротеинозы являются приобретёнными, встречаются первичные (наследуемые и врождённые) их варианты.

1.2. Зернистая дистрофия характеризуется появлением в цитоплазме гранул (зёрна) белка вследствие его инфильтрации (проникновения) из межклеточной жидкости, превращения углеводов и жиров в белки, распада ЛП цитоплазмы и мембран и нарушений энергообеспечения клеток.

1.3. Гиалиновая дистрофия характеризуется накоплением в цитозоле белковых гиалиноподобных ацидофильных включений — «капель». Одновременно с этим появляются признаки деструкции клеточных органелл. Причина гиалиновой дистрофии — значительное повышение проницаемости клеточных мембран.

1.4. Гидропическая дистрофия характеризуется появлением наполненных жидкостью вакуолей, набуханием органелл и другими признаками внутриклеточного отёка, развивается при повышении онкотического давления в клетке и избыточной гидратации белковых мицелл.

2. Жировые дистрофии характеризуются увеличением содержания внутриклеточных липидов, появление липидов в клетках, а также образование липидов аномального химического состава.

3. Углеводные дистрофии, связанные с нарушением метаболизма гликопротеинов, характеризуются, как правило, накоплением муцинов и мукоидов.

4. Клеточные пигментные дистрофии обусловлены дефектами образования ферментов (ферментопатиями) метаболизма пигмента или связаны с изменением содержания и/или активности ферментов транспорта пигментов через мембраны клетки.

Дисплазии — нарушения дифференцировки клеток,

сопровождающиеся стойкими изменениями их структуры, метаболизма и функции, ведущими к нарушению их жизнедеятельности. Дифференцировка клеток определяется генетической программой, но реализация этой программы в существенной мере зависит от сложных взаимодействий ядра и цитоплазмы, микроокружения клетки, влияния на клетку БАВ и многих других факторов

Дальнейшее развертывание цепи повреждений приводит к развитию стадии некробиоза (гипоксического или свободнорадикального), периода, предшествующего гибели клетки, с точкой необратимости процесса. Основными маркерами этой точки служат: неспособность клетки к самостоятельной энергопродукции и эндогенный детергентный эффект (омыление непереработанных жирных кислот). Основные типовые формы клеточного патогенеза включают в себя повреждение отдельных субклеточных структур и компонентов, дистрофии, дисплазии и некроз (посмертные изменения необратимого полного разрушения клетки).

Основные звенья цепи клеточных повреждений.

1.Прежде всего, при повреждении создается цепь последствий первичной альтерации плазматической мембраны, которая включает в себя:

а) функциональную ущербность всех ионных насосов (натрий-калиевый, кальцевый и др. насосы) и ионных каналов и, вследствие этого, утрату физиологических трансмембранных ионных градиентов;

б) набухание клеток и нарушение локальной (мембранной) микроциркуляции вследствие чрезмерного входного притока натрия и воды в клетку;

в) активация мембранных фосфолипаз и клеточных протеиназ вследствие избыточного входного притока в клетку кальция;

г) освобождение и активация каскадного цикла арахидоновой кислоты, с появлением вокруг клетки липидных медиаторов воспаления.

Маркером разрушения цитоплазматической мембраны служит появление в межклеточном пространстве АТФ и ДНК, которые являются мощными хемоаттрактантами, привлекая фагоцитирующие лейкоциты. Другим маркером повреждения является упоминавшаяся уже выше арахидоновая кислота, каскадное окисление которой наступает в ответ на любое повреждение клеточной мембраны или на рецепцию самых разных регуляторов (гормоны, нейромедиаторы, иммуноглобулины). При необратимом повреждении клеточной мембраны наблюдается ее разрыв и выход составных частей клетки в межклеточное пространство.

2. Вслед за повреждением клеточной мембраны может наступить повреждение:

а) цитоскелета, обеспечивающего форму и движение самой клетки (система микротрубочек, тонких актиновых и толстых миозиновых филаментов);

б) внутриклеточных мембран, обеспечивающих внутриклеточный транспорт, ферментативный синтез и организующих дезинтоксикационную систему клетки (система оксидаз со смешанной функцией);

в) пластинчатого комплекса Гольджи, центральной сортировочной, маркировочной и упаковочной станции всех маршрутов внутриклеточного транспорта белков;

г) лизосом, «мусорных корзин клетки», осуществляющих процессы ауто- и гетерофагии, осуществляющих процессы окисления перекиси водорода, жирных кислот, мочевой кислоты;

д) митохондрий — «энергетических станций», осуществляющих окислительное фосфорилирование, окисление жирных кислот и синтез стероидов.

Повреждение каждого из этих клеточных компонентов приводит к серьезным и необратимым последствиям для клетки. Так, например, Кристиан де Дюв назвал лизосомы «стартовыми площадками воспаления и мешками самоубийства». Повреждение митохондрий является решающим событием, которое приводит к тотальному нарушению всей жизни клетки и гибели ее от гипоксии.

Всю совокупность клеточных повреждений можно свести к двум патологическим явлениям, которые и приводят клетку к неизбежной гибели. Это *гипоксическое* и *свободнорадикальное* повреждение клетки.

Основные звенья повреждающего действия гипоксии:

а) накопление недоокисленного лактата вследствие активации анаэробного гликолиза;

б) остановка анаэробного гликолиза вследствие инактивации фосфофруктокиназы (ФФК) недоокисленным лактатом и последующий за этим энергодефицит;

в) недостаточность K/Na и Ca/Mg-насосов и, вследствие этого, избыточный приток в клетку натрия, кальция и воды;

г) набухание клетки и повреждение ее мембраны с последующими феноменами разрушения внутриклеточных структур.

Основные звенья свободнорадикального повреждения:

а) перекисное окисление липидов плазматической и внутриклеточных мембран;

б) сшивка мембранных, внутриклеточных липидов и белков через сульфгидрильные группы с образованием белковых агрегатов;

в) инактивация и разрушение внутриклеточных ферментов и рецепторов;

г) повреждение ДНК, остановка репликации, мутагенез.

Указанные механизмы могут комбинироваться и взаимно дополнять друг друга, но в разных случаях тот или иной механизм вначале может преобладать. Так, повреждение гепатоцитов четыреххлористым углеродом имеет, по преимуществу, свободнорадикальный механизм, а их некроз при «шоковой печени» — гипоксический. На определенном этапе патогенеза указанные пути развития повреждения сливаются, так как нарастание гипоксии неизбежно приведет к активации свободнорадикального окисления и наоборот.

Рассматривая механизмы повреждения, патологи пришли к выводу о ключевой роли в этом процессе избытка *внутриклеточного ионизированного кальция*, особенно на более поздних стадиях, так как он индуцирует активацию фосфолипаз и запуск арахидонового каскада. Нарастание концентрации ионизированного кальция внутри клетки вначале обусловлено нехваткой энергии для эффективной работы кальций-магниевого насоса, а в будущем — его прямым входением в клетку при повреждении ее наружной мембраны. Длительный избыток кальция в клетке ведет к прогрессирующему цитоплазматическому протеолизу и в конце концов к гибели клетки.

Важным вопросом при исследовании клеточного ответа на повреждение является *определение грани между реактивным раздражением (стимуляцией) клетки и ее повреждением*. В этих явлениях много общего, так как когда заканчивается один процесс, начинается другой. Но все же качественная грань, отделяющая один процесс от другого, есть. При функционировании здоровых клеток воздействие внешнего фактора сопровождается кратковременным входом в клетку ионов кальция. Это необходимо для формирования ответа на раздражитель, и ион кальция выступает здесь как мощный модулятор клеточных функций. Согласно современным патохимическим данным, важное отличие между ответом клетки на раздражение и ее повреждением заключено в том, что при реактивном раздражении стабилизация уровня кальция возможна, а при повреждении — мощность стабилизирующих механизмов недостаточна и концентрация внутриклеточного кальция растет.

Клеточные саногенетические программы и реакции.

При возникновении повреждения в клетке активируются *клеточные саногенетические программы* и формируются клеточные саногенетические реакции (СГР). Процесс саногенеза клетки включает в себя

внутриклеточные СГР, которые реализуются поврежденными клетками, и межклеточные КПР, которые реализуются неповрежденными клетками.

Внутриклеточные саногенические процессы, которые направлены на:

- компенсацию нарушений энергетического обеспечения клетки;
- защиту мембран и ферментов клетки;
- уменьшение выраженности или устранение дисбаланса ионов и воды в клетке;

- устранение дефектов генетической программы клетки и механизмов её реализации;

- компенсация расстройств механизмов регуляции внутриклеточных процессов;

- снижение функциональной активности клеток;

- регенерация; гипертрофия; гиперплазия.

1. Компенсация энергетических нарушений состоит в:

- активации ресинтеза АТФ в ходе тканевого дыхания в митохондриях;

- активация механизмов транспорта АТФ к эффективным структурам клетки;

- активация механизмов использования АТФ;

- снижение интенсивности пластических процессов;

- активация ресинтеза АТФ в ходе гликолиза;

- снижение функциональной активности клетки.

Все это вместе взятое уменьшает степень нарушений энергообеспечения клетки.

2. Повреждение мембран и ферментов клетки включает сразу несколько саногенетических программ, которые направлены на снижение степени альтерации клеточных мембран и ферментативных каскадов клетки:

- активация факторов АОЗ;

- активационных систем;

- активация систем детоксикации микросом;

- активация процессов репарации субклеточных структур;

3. Уменьшение выраженности или устранение дисбаланса ионов и воды в клетке включает в себя:

- активацию буферных систем;

- снижение степени нарушения энергообеспечения клетки;

- снижение степени повреждения мембран и ферментов клетки;

- активацию пассивных механизмов трансмембранного переноса ионов и жидкости.

4. Устранение дефектов генетической программы клетки и механизмов её реализации в клетке включает в себя:

- устранение разрывов в молекулах ДНК;
- замена поврежденного участка ДНК;
- обнаружение поврежденного участка ДНК;
- активация процессов транскрипции ДНК;
- активизация процессов трансляции ДНК;

5. Компенсация расстройств механизмов регуляции внутриклеточных процессов в клетке включает в себя:

- изменение числа рецепторов клетки;
- изменение чувствительности рецепторов клетки к БАВ;
- избирательное изменение числа и активности внутриклеточных посредников регуляции.

Все это вместе взятое приводит к уменьшению степени расстройств регуляции клетки при повреждении.

Одним из пусковых механизмов запуска саногенетических процессов в клетке является упоминавшееся уже выше каскадное окисление арахидоновой кислоты, которое начинается в ответ на любое повреждение клеточной мембраны. Арахидоновая кислота окисляется по двум альтернативным путям, превращаясь в так называемые эйкозаноиды — медиаторы тканевого воспаления. Один путь приводит к образованию простагландинов (простагландины и тромбоксаны). Другой путь приводит к образованию лейкотриенов. Эйкозаноиды не накапливаются в клетках, они всегда синтезируются заново, представляя собой медиаторную систему острой саногенетической реакции на повреждение. Они быстро инактивируются в системном кровотоке, и поэтому эйкозаноиды действуют только на ту клетку, которая их секретит, и на ее ближайших соседей, являясь по сути паракринным регулятором. Таким образом, именно альтерация клеточной мембраны приводит к образованию липидных медиаторов воспаления — клеточной и тканевой саногенетической реакции на повреждение.

Одной из самых ранних саногенетических реакций клетки, имеющей важнейшее значение в процессе ее восстановления, является *управляемое (программируемое) снижение ее функциональной и метаболической активности*. В отличие от компенсаторно-приспособительных реакций, в основе которых лежит прежде всего усиление внутриклеточных метаболических процессов, при развертывании этой саногенетической клеточной реакции отмечается регулируемое уменьшение в условиях развития гипоксии расхода энергии, метаболических субстратов

и кислорода. Важным механизмом, обеспечивающим временное программируемое снижение жизнедеятельности клетки, является *механизм демпфирования влияния внеклеточных регулирующих стимулов*. Резкие колебания в экстрацеллюлярном пространстве количества гормонов, нейромедиаторов или каких-либо веществ, неблагоприятно воздействующих на клетку и могущих привести к нарушению ее жизнедеятельности, будут демпфированы за счет снижения активности фосфоинозитольной системы и циклических нуклеотидов, то есть за счет управляемого ограничения синтеза мембранных рецепторов и вторичных внутриклеточных информационных посредников (см. предыдущую главу). Благодаря этому может изменяться в значительной мере характер и выраженность ответа клетки на регулирующие внеклеточные стимулы. Это обеспечивает большую устойчивость к факторам воздействия. Уменьшение регулирующего влияния на клетку извне может быть скомпенсировано за счет определенной *автономизации ее внутриклеточных* метаболических процессов по принципу положительной или отрицательной обратной связи (феномен самостимуляции и ауторецепции).

Программируемое снижение интенсивности всех клеточных обменных процессов в условиях нарастания гипоксии может быть также достигнуто посредством блокады генов, определяющих активность метаболических процессов в клетке (синтез белков ферментов). В результате этого процесса может развиваться *клеточная атрофия* — уменьшение размеров клетки и числа функционирующих в ней структур при сохранении ее жизнеспособности.

При развитии гипоксии клетки саногенетическим механизмом компенсации нарушения энергосинтеза является *активация анаэробного гликолиза*. При снижении АТФ/АДФ+АМФ происходит активация фермента фосфофруктокиназы (ФФК) и переход гликолиза на анаэробный путь. Но в реализации этой саногенетической реакции заложен патологический элемент: накопления недоокисленного лактата (молочная кислота), которое в итоге приводит к внутриклеточному ацидозу и остановке анаэробного гликолиза за счет кислотного угнетения ФФК. Определенным саногенетическим механизмом защиты от энергодефицита является также *включение в энергопереработку белка*.

Как указывалось выше, одним из значимых механизмов повреждения клетки является разрушение мембран и энзимов клетки свободнорадикальными и перекисными реакциями. Для защиты от этого повреждающего воздействия у клетки сформирована специальная защитная

(саногенетическая) система — *антиоксидантная система*. Антиоксиданты — не просто набор веществ, они способны восстанавливать друг друга и взаимодействовать между собой.

Описаны три компонента антиоксидантной системы:

1.Энзимы предупредительного действия, восстанавливающие радикал до неактивного состояния: а) супероксиддисмутаза (инактивирует радикалы кислорода), каталаза и глутатионпероксидаза (расщепляют перекиси водорода и липидов).

2.Ферменты — прерыватели цепной реакции, переводящие активные радикалы в перекись водорода, разрушаемую каталазой (фенолы: токоферол, амины: цистамин).

3.Хелаторы, способные связывать металлы-катализаторы свободнорадикальных реакций (унитиол).

Все упомянутые энзимы являются металлоферментами, так как в состав их активных центров входят микроэлементы (Zn, Si, Mn, Cu, Fe). Главные антиоксидантные субстраты клеток — это тиоловые соединения: глутатион, цистеин, Д-пеницилламин. Для поддержания необходимой активности антиоксидантной системы требуются не только *микроэлементы, но и витамины*. Так, для восстановления глутатиона нужны витамины РР и С. Кроме того, некоторые из них являются сами антиоксидантами, например, витамин Е сам «ловит» свободный электрон при инактивации липоперекисей.

Запуск антиоксидантной системы в попытке предохранить организм от окислительного удара (стресса) возможен через синтез макрофагами различной локализации (в ответ на появление в тканях интерлейкина-1 и ряда других медиаторов воспаления — эйкозаноидов), сывороточных белков (церулоплазмин, С-реактивный белок, гаптоглобин, амилоид А и т. д.), которые служат тиоловыми антиоксидантами.

Саногенетическим механизмом защиты от свободнорадикального окисления является не только выработка клеткой, но и поглощение ею извне множества антиоксидантов. Саногенетические программы синтеза клеточных антиоксидантов зависят не только от экспрессии генов, отвечающих за синтез белков-протекторов (белки глобулины острой фазы), но и от достаточного и своевременного поступления в клетку субстратов и незаменимых компонентов для этого синтеза. Кроме того, избыток активных кислородосодержащих радикалов (АКР) может секвестрироваться в пероксисомах.

При повреждении внутриклеточных мембран может развиваться такая саногенетическая реакция, как *лизосомальная аутофагия*. Но, наряду

с этим, наблюдается *резкая активация внутриклеточных буферных систем* для инактивации чрезмерной гидролитической активности лизосомальных энзимов. Важную роль в ликвидации патогенного агента и защите от его повреждающего действия на мембраны и ферменты клетки играют *энзимы микросом эндоплазматической сети*, обеспечивающие физико-химическую трансформацию патогенных факторов путем их окисления, восстановления, деметилирования и т. д. Но в определенных условиях эти ферменты: оксигеназы со смешанной функцией — «ОСФ-цитохром» (концом ферментативной цепочки является цитохром 450), могут сами стать причиной повреждения клетки, образуя активные продукты, разрушающие жизненноважные клеточные структуры (ДНК, РНК, белки, кофакторы). Они также могут генерировать образование супероксидных радикалов кислорода и перекиси водорода, которые вызывают острое токсическое повреждение клетки.

Еще одной специфической саногенетической клеточной реакцией на повреждение является *видоизмененная мутационная пролиферация*. Как указывалось выше, в ответ на любое повреждение клеточной мембраны развивается каскадное окисление арахидоновой кислоты. Эйкозаноиды оказывают регулирующее влияние на различные клеточные функции путем вмешательства в механизмы пострецепторной информационной передачи, в частности через механизм предварительной блокады внутриклеточных G-белков. При блокаде G-белков эйкозаноидами возникает либо предварительная информационная блокада, либо «зависание» определенного клеточного информационного передатчика в активном состоянии. На это клетка отвечает включением такой специфической СГР, как *видоизмененная мутационная пролиферация*. Мутацию также в определенном смысле можно рассматривать как саногенетическую программу стабильно наследуемого изменения ДНК. Не каждая мутация вредна, так как она дает генетическое разнообразие, чем обеспечивается приспособительный резерв наследственной изменчивости. Высокая частота некоторых рецессивных мутаций определенно указывает на адаптивный и саногенетический их характер, так как связана с повышением устойчивости к патогенным факторам. Так, например, люди, имеющие измененный ген серповидноклеточной анемии, более устойчивы к малярии, а люди, имеющие ген муковисцидоза, имеют резистентность к туберкулезу.

Регенерация клетки — многоступенчатый клеточный саногенетический процесс, направленный на восстановление отдельных ее структур (органелл, мембран) взамен поврежденных, может начинаться за счет внутриклеточной гипертрофии. В случае повреждения части клетки

(парциальный некроз) пострадавшая часть отделяется от интактной части клетки вновь образующейся компенсаторной «демаркационной» мембраной. После лизиса поврежденной части клетки функция клетки восстанавливается за счет гипертрофии ее неповрежденной части — КПР, заключающаяся в увеличении числа структурных элементов клетки — ее органелл, например, митохондрий.

Гиперплазия — способ клеточной саногенетической регенерации — редупликация клетки путем митоза. Этим путем может достигаться функциональное замещение погибшей клетки и компенсация структурного дефекта ткани. Два последних примера являются яркой иллюстрацией того, что и компенсаторно-приспособительные, и саногенетические реакции постоянно взаимодействуют и дополняют друг друга. Следует особо отметить, что на клеточном уровне дифференциация компенсаторно-приспособительных и саногенетических реакций затруднена, во-первых, за счет ограниченности набора физиологических механизмов защиты клетки, а во-вторых, вследствие того, что и те, и другие могут развиваться и протекать параллельно. Регенерация клеток и клеточных структур может быть *полной и неполной*, то есть она не всегда приводит к полному восстановлению ее жизненных функций.

Особого разговора требуют саногенетические программы, включаемые в ответ на повреждение ядерных структур. Так, например, при повреждении хроматина происходит *активация метилирования ДНК и ядерных белков*. Известно, что в хроматине активные гены не метилированы, поэтому первая из данных реакций может отражать инактивацию во время клеточного повреждения ряда «неважных» текущих клеточных программ жизнедеятельности, которые на период срочной саногенетической реакции при повреждении архивируются. Выражением этого процесса может быть клеточная атрофия — уменьшение размеров клеток и числа ее функционирующих структур при сохранении ее жизнеспособности.

В результате прямого повреждения ДНК или при альтерации клеток, которая тоже может сопровождаться повреждением генов, включается саногенетическая программа *синтеза и репарации клеточных геномных компонентов* (белков, липидов, углеводов) взамен поврежденных или утраченных. Поврежденный участок структуры ДНК обнаруживается и удаляется, а по матрице комплементарной цепи восстанавливается должная последовательность ДНК. Эта саногенетическая программа сложна и требует последовательного использования четырех энзимов: эндонуклеазы — вырезающей поврежденный участок, экзонуклеазы —

разрушающей дефектный фрагмент, ДНК-полимеразы — синтезирующей восстановленную последовательность, и лигазы — вклеивающей ее на место. В клетке также имеются ферментные системы, устраняющие мелкие поломы в геноме: деметилазы — удаляющие метиловые группы, лигазы — устраняющие мелкие разрывы в цепях ДНК, возникающие, например, при повреждении клетки ионизирующим излучением. В присутствии поврежденной ДНК активируется фермент поли-АДФ-рибозилполимераза (ПАРП), который вызывает сшивку белков хроматина, закрепляя этим разорванные хроматиновые нити, склеивая разрывы и препятствуя транскрипции поврежденной ДНК, ограничивая хромосомные аберрации. Этот саногенетический процесс достаточно мощен и надежен и позволяет исправить до 95% спонтанных мутаций (Дж. Хофман). Но и он не всегда способен защитить клетку до конца, а в некоторых случаях сам может стать источником повреждения. Так, например, при спонтанной транслокации (изменение размещения) фрагмента ДНК может произойти изменение экспрессии генов. Активная деятельность ПАРП приводит к лавинообразному накоплению поли-АДФ-рибозилов и истощению никотинамиддинуклеотида, вследствие чего тормозится ресинтез макроэргов. В дальнейшем при нехватке энергии в процессе трансформации пуриновых оснований выделяются супеоксидные анионы (активный кислородный радикал), которые вызывают вторичное самоповреждение ДНК.

При возникновении клеточного повреждения в клеточных ядрах происходит включение целого ряда специальных **аварийных саногенетических программ**, считывание (реализация) которых в нормальных условиях отсутствует. К ним относятся:

- Активация генов синтеза белков теплового шока.
- Активация генов непосредственно раннего реагирования.
- Экспрессия антионкогенов.
- Активация генов апоптоза.
- Активация гена-маркера стареющих и поврежденных клеток.

Установлено, что в клеточном молекулярном механизме повышения устойчивости к действию повреждающих факторов и сохранности живой системы при возникновении повреждения большую роль играет включение синтеза в клетке специальных, так называемых **«стресс-белков»** (белков теплового шока).

1. Программа синтеза белков теплового шока (БТШ).

Белки теплового шока — полифункциональные белковые клеточные регуляторы, непременные участники саногенетических процессов любых

клеток на любое повреждение. В небольшом количестве БТШ синтезируются в клетке и в норме. Их функция — стабилизация белковых молекул и сопровождение (конвоирование) их после трансляции к месту образования молекулярных комплексов. Качественно другая продукция данных белков может быть индуцирована клеточным повреждением вследствие различных воздействий (инфекция, воспаление, гипоксия, химическое повреждение клеток солями тяжелых металлов, мочевиной, перекисью водорода, мышьяком, этиловым спиртом и т. д.). Считается, что БТШ во время развертывания цепи клеточного повреждения способны поддерживать нативную конформацию клеточных белков, предохранять их от агрегации и денатурации, сохранять их растворимость, которая при клеточном повреждении утрачивается. БТШ повышают устойчивость клеточного аппарата биосинтеза. Кроме этого, они регулируют клеточный протеолиз уже денатурированных белков.

Выделяют 4 группы БТШ, которые различаются по молекулярному весу и функции:

1. Белки с молекулярной массой 84—110 кДа взаимодействуют с рецепторами стероидных гормонов, предупреждая в отсутствие стероидов (гормоны стресса) ассоциацию рецепторов с собственным хроматином (блокада саногенетических стрессорных программ до наступления стресса). Более того, комплекс БТШ и рецептора способен связывать иммунофилины — внутриклеточные мишени иммунодепрессантов типа циклоспорина.

2. Протеины с молекулярной массой 70 кДа (центральное звено всей системы БТШ) поддерживают нативную конформацию клеточного белка. При повреждении клетки они мигрируют в различные ее отделы, предохраняя белки цитоплазмы и ядра от агрегации и денатурации, которая является центральным звеном цепи клеточного повреждения. При возникновении повреждения они способны прерывать развертывание цепи внутриклеточных повреждений. Принцип их действия по аналогии можно сравнить с системой графитовых стержней в ядерном реакторе при спонтанном развитии цепной реакции, их введение в активную массу ядерного топлива гасит неуправляемую реакцию, прерывая цепное ее развитие. Так, эти белки, мигрируя в ядро, блокируют хроматин и ядрышко, предохраняя их от мутаций и обеспечивая условия для работы репарационной системы. В цитоплазме они взаимодействуют с элементами цитоскелета клетки, увеличивая его устойчивость к механическому повреждению.

3. Белки с молекулярной массой 15—30 кДа также способны взаимодействовать после повреждения клетки с элементами хроматина

и влиять на клеточный цикл, повышая их устойчивость к гипоксии и аутолизу. Ф. З. Меерсон назвал этот феномен «адаптационной стабилизацией структур», который, очевидно, и обеспечивает неспецифическое повышение устойчивости клетки к высокому уровню гибели, наблюдаемому при стрессе.

4. Белки с низким молекулярным весом (убиквитины) — рецепторы специфических протеаз. Денатурированные ядерные и цитоплазматические протеины, к которым прикрепляются убиквитины, подлежат внелизосомальному протеолизу (ликвидации). Они являются также одним из механизмов запрограммированной гибели клетки (апоптоза) в случае ее необратимого повреждения.

2. Программа активации немедленных генов непосредственно раннего ответа (ГНРО)

Активация этой программы включает клеточную регенерацию и пролиферацию путем гипертрофии и гиперплазии. Работа ГНРО может рассматриваться как подготовка к репаративным процессам при повреждении ткани. Но, вместе с тем, их же продукты в состоянии запускать процесс запрограммированной клеточной гибели если ростостимулирующий фон недостаточен.

3. Программа активации антионкогенов.

Эта программа запускает синтез белков торможения митотического цикла мутантных клеток. Остановка митотического цикла позволяет включить и развернуть репаразную систему. Если мутация не репарируется, то продолжение экспрессии этих генов ведет к запуску программы апоптоза.

4. Программа активации гена-маркера стареющих и поврежденных клеток.

Реализация этой программы приводит к активации сложного механизма появления на поверхностной мембране специального белка, провоцирующего запрограммированную насильственную, путем фагоцитоза, ее гибель. Появление этого белка на поверхности клетки приводит к выработке физиологических аутоантител по отношению к нему, которые играют роль опсопинов, индуцирующих прикрепление фагоцита к клетке.

5. Активация генов регуляторов запрограммированной клеточной гибели.

В ряде случаев при возникновении не совместимого с жизнью повреждения клетки или ее мутации включается специальная саногенетическая программа, которая посредством активации специальных

генов индуцирует программированную остановку клеточного цикла и гибель клетки — *апоптоз* (Н. Уолкер, 1968 г.). Апоптоз отличается и морфологически, и патохимически от процесса некробиоза. Программа самоуничтожения может активироваться даже при минимальном повреждении клетки. Например, под действием ионизирующего излучения или вируса СПИДа смерть клетки наступает от апоптоза, а не в результате некробиоза. Конечно, при реализации некробиоза и апоптоза функционируют многие общие механизмы, например, увеличение цитоплазматической концентрации ионизированного кальция и образование свободных кислородных радикалов. Это может быть связано еще и с тем, что из-за прогрессирующего энергодефицита реализация энергетически «дорогой» программы апоптоза в полном объеме невозможна, и это неизбежно приводит к развитию некробиоза.

Важно отметить, что апоптоз, в отличие от некробиоза, протекает *без массивного образования продуктов клеточной деструкции* (липидных продуктов деструкции клеточных мембран), выделения медиаторов клеточного повреждения и медиаторов воспаления. Здесь следует сказать, что аутолиз по современным представлениям, хотя и носит посмертный характер и не является элементом некробиоза, но, тем не менее, значительное и раннее повреждение клеточных мембран — неотъемлемая часть процессов некробиоза. В противоположность этому при апоптозе лизиса клеточных мембран почти не наблюдается.

Запуск генов, программирующих клеточную разборку, может быть индуцирован рецепторно-опосредованным сигналом. Так, например, глюкокортикоиды и цитокины могут инициировать апоптоз, причем в одних клетках, в зависимости от их исходного состояния, они его запускают, а в других — его ингибируют. Но важно отметить, что апоптоз может возникать и в безъядерных клетках. Следовательно, первичным звеном апоптоза могут быть не только ядерные события, но и определенные метаболические изменения в цитоплазме, например, активация долгоживущих матричных РНК. Апоптоз — саногенетическая программа самоуничтожения клеток реализуется при следующих генетически детерминированных ситуациях: а) устранение клеток в раннем онтогенезе; б) физиологическая инволюция и уравнивание митозов в зрелых тканях и клеточных популяциях; в) реализация процессов атрофии и регрессии гиперплазии (гипоплазия); г) уничтожение мутантных и пораженных вирусом клеток; д) клеточная гибель после слабого воздействия агентов, вызывающих в большой дозе неизбежный клеточный некроз. Устранение клетки без повреждения возможно и при экспрессии

на поверхности клетки антигена стареющих клеток.

Последовательность событий в ходе апоптоза выглядит следующим образом. Экспрессия генов апоптоза приводит к продукции специальных белков апоптоза и связыванию их с ДНК, вследствие чего наблюдается разрыв межнуклеарных связей. Резко увеличивается содержание кальция в цитоплазме, активируются эндонуклеазы, трансглутаминазы, подвергается протеолизу цитоскелет, усиливается продукция активных кислородных радикалов (АКР), активируются цитоплазматические протеазы-кальпаины (агрегация цитозольных протеинов), избирательно и планомерно синтезируются белки теплового шока (БТШ). Наблюдается аутофагия митохондрий, хотя выраженного энергодефицита нет. Межнуклеосомные разрывы упорядочены, фрагментация и конденсация цитоплазмы, конденсация и рексис ядра проходят с участием цитоскелета. Клеточные мембраны долго остаются стабильными. Конечным этапом процесса является распад клетки с образованием апоптотических телец и последующим их аутофагоцитозом. Из приведенного описания апоптоза явно видны качественные его отличия от некроза. Таким образом, апоптоз, безусловно, имеет саногенетический характер. Принципиально важно, что при неспособности реализовать апоптоз может возникнуть неограниченно пролиферирующий клон клеток (онкологический рост).

Подводя итог описанию клеточных саногенетических механизмов, необходимо заметить, что каждый из них может нести в себе защитные и вторичные повреждающие эффекты. Такая двойственность может быть объяснена так называемым «принципом пермиссивности биологических эффектов регуляторов» (Л. Р. Перельман). Качество регуляторного эффекта будет зависеть не только от характера регулятора, но и от того информационно-регуляторного фона, на котором его эффект разворачивается. Несмотря на очевидное положительное значение СГР, в ряде случаев при своем неограниченном и неуправляемом развитии они могут стать новым этиологическим фактором, приводящим в развитие новой патологии, например, генетическое перерождение, атипичный рост и т. д.

Следует также сказать, что если саногенетические реакции неэффективны на клеточном уровне и их защитный механизм не срабатывает, то в дело вступает главная саногенетическая система организма — иммунная система (Т-киллеры, НК-клетки, макрофаги, антитела), которая способна исправлять дефекты или нейтрализовать их.

ГЛАВА 6. Тканевая функциональная система и ее компенсаторно-приспособительные феномены.

Механизмы тканевого повреждения.

Саногенетические программы на тканевом структурно-организационном уровне

Согласно определению А. А. Заварина «под тканью понимают систему элементов — клеток и межклеточных структур, имеющих общие морфо-биохимические и системные характеристики и выполняющие общие функции». С позиции теории функциональных систем, горизонтальный вектор структурной организации которой предполагает формирование функциональной системы в пределах одного организационного уровня, под тканью следует понимать структурно-функциональное образование, включающее в себя межклеточное пространство, рецепторы, иннервирующие окончания, периферические нейроны, кровеносные сосуды, паренхиматозные, стромальные, секреторные, соединительнотканые, гладкомышечные, иммунные и другие клетки. При этом ткань рассматривается не как совокупность морфологически однородных клеток, а как *структурно-функциональный элемент* органа и ткани, например, почечный нефрон или печеночная долька.

У тканевой функциональной системы есть все ее типичные структурные звенья. *«Центральной архитектурой ФС ткани»* следует обозначить ассоциации (ганглии) периферических нейронов метасимпатической системы и симпатической системы (межорганные, интрамуральные сплетения, нейроны пре- и паравертебральных цепочек), а также клетки APUD системы (гуморальный отдел центральной архитектуры). *«Рецептор результата»* — разного вида рецепторы метасимпатической и симпатической системы в тканях; «обратная афферентация» — афферентные пути метасимпатической (периферическая дуга) и симпатической системы (симпатический периферический рефлекс); *«исполнительные структуры»* — сосуды, секреторные, мышечные, паренхиматозные и другие виды клеток ткани.

И, действительно, в пределах тканей клетки не разобщены, они взаимодействуют друг с другом путем обмена метаболитами, биологически активными веществами, ионами, а главное, однородностью своих

физиологических реакций. Межклеточное взаимодействие также обеспечивают системы лимфо- и кровообращения, иммунологического надзора, местной и центральной нейроэндокринной регуляции, которые консолидируют и согласовывают отдельные функциональные клеточные реакции. Соответственно, велика роль указанных систем в формировании компенсаторно-приспособительных и саногенетических реакций на тканевом уровне. Кратко рассмотрим роль каждой системы в формировании КПП и СГР.

Система лимфо- и кровообращения играет главную роль в формировании тканевых компенсаторно-приспособительных и саногенетических реакций. Регионарное кровообращение, осуществляемое приводящими и отводящими артериями и венами органов, обеспечивает необходимый приспособительный объем и уровень перфузионного давления в тканевых сосудах. Но определяющее значение в тканевом лимфо- и кровообращении принадлежит сосудистой системе ткани, так называемому *микроциркуляторному руслу* (МЦР), которое представляет собой своего рода каркас, встроенный в строю органа или ткани. На этом стромально-сосудистом каркасе располагаются клетки паренхимы органов. Микроциркуляторное кровообращение, осуществляемое в артериолах, прекапиллярах, капиллярах, посткапиллярах, венах и артериовенулярных шунтах, обеспечивает оптимальную доставку и транскапиллярный обмен субстратами метаболизма клеток и факторов регуляции их жизнедеятельности. Транскапиллярный обмен обеспечивается путем диффузии, фильтрации, реабсорбции и пиноцитоза.

Основной задачей при реализации транспортной функции микроциркуляторного (тканевого) русла является обеспечение ее в масштабах *адекватной* метаболическим потребностям ткани, в соответствии с их непрерывно меняющейся функциональной активностью. В физиологических пределах организм живет по принципу: «от каждого — по способностям, каждому — по труду», больше работаешь — больше получаешь. Посредством перманентной регуляции кровенаполнения тканей, через активную реакцию артериол, которые (единственные?) из всех сосудов МЦР обладают механизмами активной вазоконстрикции и вазодилатации, обеспечивается реализация тканевых компенсаторно-приспособительных феноменов. Принцип регуляции МЦР противоположен принципу регуляции системного и регионарного кровообращения. Если в системной регуляции активное сужение сосудов (уменьшение совокупной емкости) приводит к повышению системного

давления, то в МЦР — активное сужение сосудов (артериол) приводит к снижению давления. Образно говоря, если кран (артериола) открыт, то давление повышается, и наоборот. Регуляторные контуры МЦР обеспечиваются местной и центральной нейроэндокринной регуляцией. Адекватность приспособительной регуляции кровотока к функциональным запросам клетки обеспечивается единством нервной и эндокринной регуляции: одна веточка нерва идет к функциональной паренхиматозной клетке, а другая — к сосуду, который ее кровоснабжает, одни и те же гуморальные факторы реализуют и функциональные, и сосудистые эффекты.

Центральное нейрогенное присутствие в МЦР представлено прежде всего в артериолах (симпатические α -адренергические вазоконстрикторы и β -адренергические вазодилататоры). Парасимпатические регуляторы не имеют большого значения в регуляции вазомоторных реакций МЦР. Они играют определенную роль в системных компенсаторно-приспособительных реакциях централизации кровотока и увеличения венозного возврата, а также в предохранении ткани от динамического кровяного удара (открытие обходных артериовенозных шунтов). Местные регуляторные контуры доминируют над центральными, а гуморальная регуляция преобладает над нервной (рефлекторной). Базальный (миогенный) сократительный тонус — главный механизм регуляции МЦР (80% от общей констрикторной активности) обеспечен автоматизмом гладкомышечных элементов стенок сосудов. У емкостных сосудов (венулы и мелкие вены) роль базального тонуса невелика (мало волокон), их тонус определяется симпатической вазоконстрикцией. Выделяют следующие местные механизмы регуляции МЦР:

— *Гистометаболический механизм.* Расширение капилляров и расслабление сфинктеров артериол под влиянием продуктов метаболизма, количество которых пропорционально уровню работы данного структурно-функционального элемента или степени его гипоксии. В роли агентов, изменяющих кровоток в зависимости от клеточного метаболизма, выступают CO_2 , молочная кислота, катионы калия и водорода, продукты гидролиза АТФ (аденозин). Главным паракринным фактором, через который реализуется сосудорасширяющее действие кининов, ацетилхолина, серотонина, катехоламинов, полипептидов APUD системы, а также механического воздействия на сосуд, является окись азота — эндотелиальный сосудорасширяющий фактор. Он вырабатывается под действием вышеперечисленных веществ интактным эндотелием микрососудов из аргинина, при помощи флавінзависимого фермента —

нитрооксидсинтетазы.

— *Кислородзависимый механизм.* Важное значение для адекватной регуляции МЦР имеет гипоксия или наступающий вследствие нее энергодефицит. Вазодилатация микрососудов, возникающая при гипоксии, является проявлением расслабления их вазомоторных сфинктеров вследствие клеточного энергодефицита.

— *Гистомеханический механизм.* Миогенный тонус МЦР, обеспечиваемый автоматизмом ГМК, представляет собой положительную обратную связь в системе контроля кровяного давления: выше давление — больше растяжение, больше растяжение — больше сокращение.

Лимфатический отдел тканевой сосудистой системы представлен резорбтивными сосудами: лимфатическими капиллярами, основная функция которых — отведение из тканей белка и избытка жидкости с дальнейшей транспортировкой их в кровь. Особой функцией лимфатических сосудов является транспорт антигенов в лимфоузлы. Тканевые элементы лимфоидной ткани являются мощным защитным барьером, повышающим устойчивость ткани и предохраняющим ее от повреждения. Более детальное рассмотрение механизмов регуляции МЦР находится за рамками данного раздела книги.

Местная нейроэндокринная регуляция представлена периферической местной тканевой нервной метасимпатической и гуморальной системами (APUD-система). Именно они играют определяющую роль в формировании компенсаторно-приспособительных и саногенетических реакций. **Метасимпатический отдел вегетативной нервной системы** — это комплекс нейрональных и микроганглионарных образований (сплетений), расположенных в толще ткани и стенках органов, определяющих моторно-секреторную активность ткани (Ноздрачев А. Д.). Она является более древним нервным регулятором, чем ЦНС, но имеет все признаки самостоятельной интегрирующей системы. Так, в ней имеются: а) эфферентные нейроны (1-й тип по Догелю), аксоны которых непосредственно контактируют с тканевыми эффекторными клетками; афферентные рецепторные нейроны (2-й тип по Догелю), аксоны которых могут замыкать местную рефлекторную дугу либо переключаться в пределах данного интрамурального узла прямо или через ассоциативный нейрон (3 тип по Догелю), либо в экстрамуральных пре- или паравертебральных ганглиях на эфферентные нейроны или, возможно, нейроны боковых рогов спинного мозга. В основе деятельности метасимпатической системы лежит функциональный модуль. Ключевой его клеткой является клетка-осциллятор, которая, спонтанно возбуждаясь,

транслирует определенный ритм через систему вставочных нейронов к эффекторному нейрону. Метасимпатическая система подвергается модуляции со стороны парасимпатического отдела ЦНС. Кроме того, она находится под влиянием местной гуморальной системы.

Понятие местной **гуморальной системы** напрямую связано с термином *APUD-система*. Это название указывает на основное свойство ее клеток: образование аминов путем декарбоксилирования их предшественников, накопленных ранее. Апудоциты обладают высокой чувствительностью к изменениям деятельности клеток ткани, что позволяет им оказывать регулирующее и интегрирующее влияние практически на все функции ткани. Кроме того, тканевые гормоны вызывают выраженные тканевые трофические эффекты. Так, например, мощное влияние на МЦР оказывают такие паракринные пептиды-констрикторы, как эндотелины (продукт клеток внутреннего эпителия сосудов — эндотелиоцитов), тромбин, лейкотриены (продукт окисления арахидоновой кислоты), нейропептид Y. К тканевым гуморальным регуляторам также относят кинины (брадикинин), простагландины (продукт окисления арахидоновой кислоты), серотонин, гистамин, а также тканевые метаболиты: аденозин (пуринэргическая вазодилатация), содержание кислорода Na, Ca и т. д. Основная отличительная особенность местной гуморальной системы — локальность ее действия и ограниченность эффекта. Это связано с тем, что основным механизмом ее взаимодействия с клетками-мишенями является аутокринный (гормон воздействует на клетку-продуцент) и паракринный механизм (гормон воздействует на рядом расположенные клетки непосредственно или через межклеточное пространство). Правда, в случае попадания их в большом количестве в кровь (массированное повреждение тканевых сосудов) они также могут оказывать и системное действие.

Центральная нейроэндокринная регуляция представлена системной *эндокринной регуляцией* (центральные системные гормоны), симпатическим и парасимпатическим отделом *вегетативной нервной системы*. Регуляторное действие системных гормонов может реализовываться как непосредственно на клеточных рецепторах (стероидные гормоны), так и опосредованно: через местные регуляторные контуры, описанные выше. Точно так же системная нервная регуляция может либо непосредственно реализовываться на тканевых структурах (β -адренэргическая вазодилатация артериол), либо опосредованно действовать через местные регуляторные системы (метасимпатическая система), внося свой вклад в формирование тканевых компенсаторно-приспособительных

и саногенетических реакций.

Особое место в ряду регуляторных тканевых эффекторных систем занимает тканевые элементы иммунной системы, принимающие существенное участие в формировании тканевых компенсаторно-приспособительных и саногенетических реакций. Прежде всего, речь идет о лимфатической ткани и лимфоузлах, которые осуществляют первичный иммунный ответ, поставляя в ткани цитокины, лимфоциты и антитела. В них же происходит дезинтоксикация большинства тканевых ядов. Сюда можно отнести систему комплемента и кининовую систему.

Тканевые компенсаторно-приспособительные реакции.

Тканевые КПР, с одной стороны, могут являться совокупностью компенсаторно-приспособительных реакций отдельных клеток ткани, которые были подробно нами описаны в предыдущей главе. Но с другой стороны, совокупность клеточных ответов во многом может рождать новое качество, которое можно определить как тканевую компенсаторно-приспособительную реакцию на воздействие фактора среды. Активация тканевых компенсаторно-приспособительных реакций при воздействии факторов среды, как правило, предотвращает повреждение тканей и массивную гибель ее клеток, обеспечивая адекватное выполнение ими своих функций. Так, первичной долговременной тканевой КПР (тканевой адаптацией), развивающейся на основе срочных, многократно реализуемых КПР клеток ткани (клеточная адаптация), является *гиперплазия* — пролиферация клеток посредством деления с увеличением их числа

Главной составляющей всех тканевых КПР является *активная артериальная гиперемия* — динамическое увеличение кровенаполнения ткани, вследствие увеличения притока крови через ее сосуды. К артериальной гиперемии приводят усиленное воздействие климатогеографических, физических, биологических, психических и других факторов, но основной причиной этой КПР является усиление функциональной деятельности кровоснабжаемой ткани. Пусковым механизмом «*рабочей гиперемии*» (именно этим термином в последнем случае обозначают активную артериальную гиперемию) служат нервные и, прежде всего, симпатические влияния. Процесс реализации симпатической стимуляции начинается с преимущественного возбуждения нейротрансмиттером симпатических терминалей норадреналином α -адренергических рецепторов ГМК сосудов и паренхиматозных клеток ткани. Активация α -адренергического звена клеточной рецепции инициирует в клетке «предрабочую» подготовку: конформационную

структурную перестройку всех ферментных систем клетки. В дальнейшем в режиме последовательного синергизма активируется β -адренергическое звено клеточной рецепции, который активирует процессы энергетического обеспечения возросшей функциональной активности клетки. Преобладание α -адренергической стимуляции над β -адренергическим ее звеном в ГМК сосудов приводит к развитию вазоконстрикторного эффекта. Преобладание β -адренергической стимуляции над α -адренергической ее звеном в ГМК сосудов приводит к развитию вазодилатирующего эффекта. За счет плотного диффузного расположения симпатических терминалей в толще ткани норадреналин распространяется равномерно диффузно ко всем клеткам ткани и ее сосудам. Именно это обеспечивает сопряжение уровней функциональной активности эффекторной клетки и рабочей гиперемии. Таким образом, осуществляется тонкая подстройка (обеспечивается адекватность) транспортной функции МЦР к функциональным запросам ткани. Последовательность включения регуляторных контуров МЦР можно проследить на примере последовательной смены белого и красного дермографизма. Длительная рабочая гиперемия (адаптация МЦР) способна привести к гиперплазии сосудистой стенки. Следовательно, рабочая гиперемия является функциональной основой для компенсаторно-приспособительных реакций на уровне ткани. Все тканевые КПР регулируются гормонами и нейромедиаторами, а также местными тканевыми гуморальными биологически активными веществами, повышающими уровень метаболизма и функциональной активности клеток, что в конечном счете повышает сопротивляемость тканей влиянию неблагоприятных факторов среды.

Одной из тканевых КПР, в основе которой лежит усиление функциональной активности совокупности клеток ткани, можно назвать активацию барьерной функции покровных тканей: повышение электрогенной устойчивости к чужеродной адсорбции, изменение рН ткани, бактерицидная экзоцитарная секреция (лизоцим, в-лизины, лактоферрин, трансферрин, система интерферона и комплемента, гликопротеины, жирные кислоты и т. д.). К тканевой КПР можно причислить также и усиление *эндоцитоза* покровных клеток.

К тканевым КПР можно кроме того отнести: усиление эвакуации чужеродных факторов среды (реснитчатый эпителий кишечника и бронхов), физиологическое изменение проницаемости покровных и барьерных тканей (гистогематические и гематоэнцефалические барьеры). Как тканевую КПР можно расценить и усиленную выработку клетками и секрецию в межклеточное пространство элементов *антиоксидантной*

защиты, где они реализуют свое протекторное действие. Увеличение синтеза и секреции антиоксидантов, инактивирующих в том числе медиаторы воспаления, предохраняет ткани от повреждения.

Большое значение в формировании защитных компенсаторно-приспособительных реакций принадлежит местным *тканевым элементам иммунной системы*: иммуноглобулины — IgA, IgG, IgM, тканевые фагоциты (макрофаги и гранулоциты), уничтожающие эндогенные и экзогенные антигены, способные повреждать ткани. Указанные элементы иммунной защиты являются элементами *саногенетических программ* и механизмов, но с определенным допущением их можно также отнести и к КПР, так как находясь в постоянно активном состоянии и «срабатывать» еще до возникновения повреждения, способны его предупредить. Если сила фактора воздействия велика или недостаточна демпфирующая роль тканевых КПР, то может развиваться повреждение ткани.

Процесс тканевого повреждения

Повреждение ткани включает в себя кроме повреждения клеточного, причинно-следственная последовательность которого была подробно описана нами в предыдущей главе, еще и повреждение межклеточного вещества, звеньев нейрогуморальной и сосудистой регуляции тканевой функциональной системы. Механизмы клеточного паранекроза, некробиоза и посмертного некроза дополняются такими специфически тканевыми явлениями повреждения, как:

— Тканевой ацидоз — повреждение клеточных ферментативных каскадов;

— Тканевой межклеточный отек — механическая компрессия и клеточная гипоксия.

— Нейропаралитическая блокада гормонами воспаления — повреждение нейротрофического тканевого регулятора.

— Ишемия, венозная гиперемия и стаз — клеточная гипоксия и свободно-радикальное повреждение клеток (клеточная гипоксия).

— Тканевое кровотечение в результате повреждения стенки сосуда — тканевая тампонада — клеточная гипоксия.

— Тромбоз и эмболия — повреждение МЦР и нарушение метаболизма ткани.

Разберем более подробно некоторые из приведенных выше патологических феноменов цепи тканевого повреждения.

Ишемия — местное уменьшение кровенаполнения в результате несоответствия кровоснабжения ткани ее запросам. Вследствие ишемии может возникнуть тканевая гипоксия, гиперкапния и ацидоз ткани.

По механизму развития различают: а) обтурационную (тромбоз, эмболия), б) компрессивную (окклюзия сосудов опухолью, рубцом, инородным телом), в) эндогенный сосудистый спазм (нейрогенный: центральный рефлекс, аксон-рефлекс и гуморальный: лейкотриены и тромбоксаны). Исходом ишемии нередко бывает инфаркт (некроз ткани).

Венозная гиперемия — застойное увеличение кровенаполнения ткани вследствие уменьшения оттока (повышение венозного давления) с замедлением тканевого кровотока. Она нередко является продолжением артериальной гиперемии, которая при повреждении носит в основном *саногенетический*, а не патогенетический характер, обеспечивая процесс гипертрофии и гиперплазии. Механизм венозной гиперемии в основном миопаралитический (метаболиты и гормоны воспаления) и нейропаралитический (блокада нейротрансмиттерной α -адренорецепторной стимуляции), хотя в начале ее развития может проследиваться и гипертонический характер. Венозная гиперемия приводит к увеличению фильтрационного тканевого давления (облегчает миграцию лейкоцитов), но формирует циркуляторную гипоксию, которая в свою очередь ведет к тканевой гипоксии и активизирует фагоцитоз и фибропластический процесс. В результате венозной гиперемии возникает отек, стаз и диапедезные кровоизлияния в органах и тканях, а от сдавления также может развиваться атрофия и некроз.

Стаз — остановка движения крови в ткани. По механизму развития различают: а) постишемический (транзиторный) капиллярный стаз и б) истинный стаз, обусловленный нарушением реологических свойств крови (сгущение крови). Он возникает при дегидратации, крайних степенях лейкоцитоза и полицитемии. При воспалении ему способствуют экспрессия клейких молекул клеточной адгезии эндотелием и увеличение концентрации фибриногена. Стаз рассматривается как проявление несостоятельности КПР в системе микроциркуляции. Тем не менее, в этом патологическом процессе имеется саногенный компонент — отграничение зоны некробиоза и некроза.

Местный отек — процесс накопления избытка жидкости во внеклеточном тканевом пространстве. Отеки различают по происхождению: а) воспалительный отек — увеличение сосудистой проницаемости под влиянием соответствующих медиаторов, б) гемодинамический отек — повышение гидростатического давления в обменных сосудах без первичного изменения их проницаемости, в) лимфодинамический отек — нарушение дренажной функции лимфатической системы (лимфоотток понижен).

Кровотечение — любое излияние крови из сосуда, с ее скоплением и диффузным пропитыванием (суффузия) ткани. Механизм развития кровотечения может быть двояким: а) разрыв сосуда и б) просачивание через измененную стенку сосуда (молекулярная порозность). Исходом кровотечения является дезорганизация МЦР. Апоплексия (по Р. Вирхову) — острая недостаточность функции ткани вследствие сдавления ее излившейся кровью (тампонада).

Гуморальные агенты альтерации ткани также следует добавить к факторам тканевого повреждения, возникшим вследствие первичной клеточной альтерации:

— Активные кислородные и кислород-галогеновые радикалы — освобождаются при гибели клеток в результате их первичного повреждения.

— Конечный продукт активации комплемента — комплекс мембранной атаки, способный нарушать целостность мембран. Комплемент может активироваться на собственных клетках, помеченных антителами или иммунными комплексами (аутоиммунная реакция).

— Лизосомальные гидролазы, освобождающиеся при распаде клеток (протеазы, липазы, гликозидазы, фосфатазы) — способны разрушать компоненты межклеточного вещества и повреждать клеточные мембраны интактных клеток. Действие большинства лизосомальных гидролаз требует кислой среды.

— Фактор некроза опухолей (ФНО), продукт активированных макрофагов и Т-лимфоцитов, в высоких концентрациях способен вызывать некроз и апоптоз интактных и опухолевых клеток. Кроме того, ФНО вместе с интерлейкином—1 и γ -интерфероном усиливает образование кислородсодержащих радикалов.

— Катионные антибиотические белки — группа лизосомальных протеинов из разрушенных фагоцитов, богатых аргинином и цистеином. При внеклеточном действии они активно встраиваются в клеточную мембрану здоровых клеток, чем повышают ее ионную проницаемость (фактор повреждения).

— Эозинофильные цитотоксические белки способны повреждать паразитов, в частности, гельминтов, но при разрушении эозинофила могут действовать в межклеточном пространстве и разрушать нормальные клетки.

— Аутоантитела действуют через гуморальный агент — комплемент, индуцируя в качестве опсопинов аутофагоцитоз. Одним из сенсibiliзирующих агентов могут быть белки теплового шока,

попавшие в экстрацеллюлярное пространство после гибели и разрушения клетки. Структура БТШ филогенетически более древняя и генетически чужеродная антигенному составу современного организма, что и вызывает аутоагрессию.

При тканевой альтерации повреждаются не только клетки, но и *межклеточный матрикс*, признаком чего является дезорганизация основного вещества соединительной ткани (лизис протеогликанов и гиалуроновой кислоты). Ослабляются цементирующие свойства этих компонентов, повышается дисперсионность межклеточных коллоидов, их гидрофильность. В острую фазу медиаторы воспаления (гипохлорит и плазмин) активируют коллагеназы, а продукция мезенхиальными клетками ингибиторов протеаз снижается. Коллаген деградирует под влиянием протеаз тучных клеток. Альтерация межклеточного вещества известна как мукоидное и фибриноидное набухание, а при дальнейшем развитии как фибриноидный некроз. Диффузная клеточная инфильтрация, развитие отека, в совокупности, с выделяемыми клетками-эффекторами, тканевыми медиаторами приводит, в конечном итоге, к развитию полномасштабного воспалительного процесса. Очень важно то, что воспаление может быть только внутри ткани, а не за ее пределами.

Воспаление — типовой патологический процесс, развивающийся в тканях вслед за возникновением местного повреждения и состоящий (в традиционной транскрипции) из цепи звеньев патологических и санологических феноменов на клеточно-тканевом уровне. В логике, предлагаемой методологии) медицинской реабилитологии (как указывалось в предыдущей главе, следует условно разделить патологические и санологические процессы и исследовать их отдельно. Впервые тот факт, что воспаление — не болезнь, а неспецифический местный синдром защитного характера, был отмечен в работах шотландского хирурга Дж. Хантера (1793 г.). Ответная реакция на повреждение ткани будет формироваться из ответа различных по природе клеток и реакции межклеточного вещества, координированного тканевыми эффекторными и регуляторными системами (см. выше). Эволюционно и онтогенетически зрелый процесс воспаления включает в себя три стадии, три обязательных компонента: альтерацию, экссудацию и пролиферацию. Здесь следует сказать, что не все патофизиологи разделяют подобную точку зрения. Японский патолог О. Нишиказе (1985 г.) не включает процессы альтерации и репарации в собственно воспалительные изменения, а А. Д. Адо и Н. А. Клименко считают, что «первичная альтерация не является компонентом воспаления, так как воспаление есть реакция организма

на повреждение ткани «флогогеном». Другие авторы, А. Ш. Зайчик и Л. П. Чурилов, обращают внимание, что явление альтерации может иметь вторичный характер, так как будет следствием вторичного самоповреждающего действия результатов развития воспаления (отек — компрессия — гипоксия). На наш взгляд, все эти терминологические дебаты — следствие неверного восприятия воспалительного процесса как единого и неразделимого явления. Вместе с тем следует повторить, что воспаление есть процесс динамического и взаимоиницирующего взаимодействия патогенеза и саногенеза. Патогенез как пассивный процесс развертывания цепи последовательных причинно-следственных повреждений, в основе которых лежит первичная альтерация, неизбежно индуцирует активный процесс саногенеза, неотъемлемой частью которого является экссудация и пролиферация. Что касается явления вторичной альтерации, то оно представляет собой следствие чрезмерного (неограниченного) развития саногенетической реакции, побочный результат которой сам может стать новым этиологическим фактором. Кроме того, альтерацию можно понимать как процесс разрушения флогогенного агента. Именно диалектическое единство процессов повреждения и восстановления и есть движущая сила развития воспалительного процесса. Поэтому, рассматривая процесс воспаления как единый тканевый патологический процесс, следует непременно выделять в нем механизмы развития собственно альтерации ткани (патогенез) и активную реакцию организма, включающую в себя три последовательных, во многом разноплановых, саногенетических программы: экссудацию, фагоцитоз и пролиферацию.

Тканевые саногенетические программы

Саногенетические реакции на тканевом уровне формируются эффекторными и регулируемыми системами, указанными выше. Саногенетические механизмы, проявляющиеся в виде поэтапных реакции МЦР, системы крови и стромы ткани, направлены на локализацию, изоляцию и устранение агента, вызвавшего повреждение, а также на возможное восстановление структурной и функциональной целостности воспаленной ткани. Вследствие своей специфичности и многокомпонентности (участие всех элементов, формирующих тканевую функциональную систему), воспаление является истинным *тканевым саногенетическим* процессом. На более низких организационных структурных уровнях и у более примитивных биологических форм в полном объеме оно невозможно. Так, у одноклеточных присутствуют только ранние филогенетические прототипы отдельных его элементов:

фагоцитоз, гипертрофия. Традиционно многие патологи, указывая на барьерную роль воспаления, имели в виду прежде всего барьерную роль против инфекционного агента, но барьерные факторы действуют и в очагах асептического воспаления. Явления замедления венозного оттока, стаза, фибринообразования, формирования лейкоцитарного вала, гранулем, пиогенных мембран и осумковывания очагов воспаления (образование капсул) служат задаче *информационного блокирования* очага воспаления для недопущения запуска *саногенетических программ* воспаления в здоровых клетках. Распространение из воспалительного очага медиаторов воспаления может ввести в программное поле воспаления здоровые ткани организма.

Характерной чертой тканевых саногенетических реакций является то, что они реализуются в основном при участии клеток и тканей, не подвергшихся непосредственному повреждению и разрушению патогенным этиологическим фактором. В случае возникновения повреждения части интактных клеток ткани, формируются КПР, проявляющиеся, в частности, увеличением функциональной активности неповрежденных участков ткани с переключением на себя части функциональных обязанностей поврежденных участков (*принцип перемежающейся активности*). В данном случае для неповрежденных клеток приведенный механизм носит компенсаторно-приспособительный характер (усиление функции), а для ткани в целом — саногенетический характер (перераспределение функциональных ролей между звеньями тканевой функциональной системы).

Все защитные феномены на тканевом уровне имеют три этапа:

— Элиминация инородных и некротических масс, а также подготовка материальных и энергетических ресурсов для регенерации;

— Образование барьера, отделяющего пораженный участок ткани от интактного участка;

— Регенерация ткани (восстановление структуры и функции) за счет клеточной пролиферации.

Пусковым звеном включения саногенетической программы воспаления служит образование местных, так называемых тканевых *медиаторов* воспаления — это химические агенты, образуемые, освобождаемые, либо активизируемые в очаге воспаления и действующие *аутокринно* или *паракринно*. В норме медиаторы воспаления метаболизируются в пределах очага воспаления. Расширительная трактовка медиатора воспаления позволяет относить к ним в определенной ситуации компоненты межклеточного вещества, плазмы крови, нейромедиаторы

и системные гормоны (когда они действуют в очаге), либо обломки клеток — участников воспаления. Медиаторы воспаления могут активироваться путем ограниченного протеолиза, синтезироваться заново (простагландины и интерлейкины), а также освободиться в готовом виде из депо путем клеточной дегрануляции и экзоцитоза.

Главным их источником является *тканевой макрофаг*, а дополнительным — гранулоциты, тучные клетки, эндотелиоциты и тромбоциты. Медиаторы воспаления распознаются соответствующими рецепторами клеток (информационное воздействие), либо оказывают *энзиматическое* действие. Медиаторы могут образовывать последовательную *информационную цепочку*, активируя или высвобождая друг друга. Так, некоторые цитокины вызывают дегрануляцию тучных клеток, выделяющих гистамин, который, в свою очередь, может активировать клеточный арахидоновый каскад. Один и тот же медиатор может вызвать противоположные эффекты, действуя на различные клетки и разные рецепторы. Например, гистамин порождает бронхоспазм или бронходилатацию в зависимости от того, связывается он с H1 или H2-рецепторами. Большинство медиаторов многофункционально и могут вызывать сразу множество эффектов в разных структурах. По строению медиаторы воспаления можно классифицировать на:

- Активные кислородсодержащие низкомолекулярные радикалы (АКР).

- Пептидные, липидные, полисахаридные медиаторы.

- Биогенные амины.

Поскольку механизмы свободнорадикального повреждения были даны при описании СГР клеточного уровня, остановимся подробнее на описании двух других групп. Из огромного количества разноплановых по своему качеству активных веществ, регистрируемых в тканях при развитии в них разного рода саногенетических реакций, особого внимания заслуживают следующие.

Биогенные амины: гистамин, серотонин, катехоламины тромбоцитарного происхождения, а также полиамины (спермин, путресцин, кадаверин), являющиеся продуктами выделения различных клеток. Надо сказать, что несмотря на противоречивость вызываемых биогенными аминами эффектов, они являются важными компонентами формирования саногенетических реакций в пораженных тканях.

Гистамин поступает в очаг воспаления при дегрануляции тучных клеток, базофилов, тромбоцитов, эозинофилов, даже эндотелия и гладкомышечных клеток. Он образуется во всех без исключения клетках

из гистидина, но только в вышеперечисленных клетках гистамин накапливается в гранулах. Дегрануляция клеток возможна в ответ на связывание с реагиновыми клеточными рецепторами антигенов различной природы, фрагментов комплемента, нейропептидов тканевой эндокринной системы (APUD-системы), цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8). Действие гистамина вызывает расширение артериол и повышение проницаемости венул. Он способствует высвобождению кининов и липидных медиаторов, стимулирует супрессорное влияние лимфоцитов. Действие гистамина непродолжительно вследствие его быстрой инактивации. Через H-рецепторы гистамин увеличивает продукцию простагландинов, подавляет хемотаксис, угнетает фагоцитарную и Т-киллерную активность, снижает высвобождение лизосомальных ферментов из нейтрофилов и выработку лимфокинов.

Серотонин у человека синтезируется из триптофана в основном в энтерохромаффинных клетках кишечника. Тромбоциты и эозинофилы сами его не синтезируют, а захватывают серотонин из плазмы, куда он поступает из кишечника. В очаге воспаления высвобождению серотонина способствуют активаторы и агреганты тромбоцитов (тромбин), иммунные комплексы. Этот амин реализует свое действие через серотонинэргические рецепторы, вызывая спазм венул, увеличение проницаемости сосудов, тромбообразование. Серотонин повышает проницаемость венул, способствует агрегации тромбоцитов, активирует моноциты, способствует фиброплазии, но неоднозначно влияет на сосуды (интактный эндотелий — расширение, поврежденный эндотелий — сужение).

Полиамины рассматриваются как противовоспалительные медиаторы, стимуляторы репарации и клеточные медиаторы ростового эффекта соматомединов.

Катехоламины тромбоцитарного происхождения участвуют в развитии спазма сосудов, восстановлении нарушенной сосудистой проницаемости и агрегации тромбоцитов.

Полипептидные медиаторы в норме присутствуют в ткани в неактивной форме и активируются в результате каскадного протеолиза. К ним относят:

- а) контактную систему плазмы крови (сторожевую полисистему);
- б) лейкокинины потенцирует связывание цитокинов и гормонов с фагоцитом, активирует пролиферацию;
- в) цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, интерфероны и ФНО- кахексин) активируют экзоцитоз макрофагов, фибробластов и эндотелия;
- г) ферменты и антиферменты, катионные неферментативные белки,

транспортные и распознающие протеины (церулоплазмин, транскобаламин, трансферрин, ферритин) в основном имеют значение как компоненты антиоксидантной защиты;

д) нейропептиды и факторы роста.

Полисистема («сторожевая») плазмы крови имеет наибольшее значение. Ее компонентами являются плазменные протеазы: система комплемента, свертывания крови, система фибринолиза и кининовая система. Наряду с растворимым плазменным компонентом, факторами свертывания и фибринолиза существуют их **мембранные аналоги** на поверхности тромбоцитов и лейкоцитов. Ядром сторожевой системы служат 4 белка:

— Фактор Хагемана (XII фактор свертывания крови).

— Высокмолекулярный кининоген.

— Плазменный прекалликреин

— XI фактор свертывания крови.

Они функционально едины (имеют общие эффекторы) и тесно связаны макрофагальным происхождением своих белков. Имеют общее свойство плавающих регуляторов (в крови имеются их проактиваторы) и работают по каскадному принципу, взаимно активируя друг друга. Если в результате первичной альтерации плазма контактирует с любой полианионной поверхностью (коллаген, базальная мембрана, кожа, белый тромб, хрящ, кость, инородное тело) или даже с веществами, попадающими в кровь (основное вещество соединительной ткани, цитокины, ганглиозиды, сульфатиды, жирные кислоты, кристаллы урата натрия, бактериальные полисахариды и ДНК), то эти белки автоматически самособираются в комплекс, активируя при этом друг друга. Это ведет к каскадному протеолизу в четырех вышеназванных каскадах. Эффекты фибринолиза и фибринообразования хорошо известны и проистекают из их названия, поэтому остановимся подробнее на эффектах активации системы комплемента и кининовой системы.

Система комплемента является классической филогенетически древней тканевой саногенетической системой. В результате активации системы комплемента (13 белков системы и 7 ингибиторов) реализуется ряд важных процессов:

а) лизис мишеней, активировавших систему комплемента;

б) опсонизация объектов, фиксировавших белки комплемента;

в) освобождение медиаторов воспаления, хемотаксис и усиление фагоцитоза;

г) активация лейкоцитов и опосредование их адгезии, регуляция

иммунного ответа.

Классический путь активации системы комплемента — быстрый и эффективный: фиксация белка системы на мишени, помеченной иммуноглобулинами. Цитотоксический эффект достигается за счет гидрофобного комплекса белков комплемента с высокой цитолитической активностью. Он способен внедряться в липидный бислой мембраны клетки-мишени и вызывать в ней пробой («молекулярный дырокол»), следствием которого является кальциевый прорыв внутрь клетки и последующая ее гибель. Альтернативный, более длительный путь стимуляции, не требует образования комплексов антиген-антитело и чаще всего предшествует специфическому иммунному ответу. Механизм его заключается в осаждении на чужеродной поверхности (на своих клетках присутствуют ингибиторы системы комплемента) белка системы и организации плотного контакта при участии плазменного белка пропердина (фактор Р). Этот механизм также ведет к появлению белкового комплекса с высокой мембранолитической активностью.

Кининовая система — совокупность коротких пептидных медиаторов, активирующаяся после прямого контакта фактора Хагемана с полианионными поверхностями, который активирует фермент прекалликреин путем его протеолиза. Образующийся при этом калликреин расщепляет высокомолекулярный кининоген (содержится в макрофагах, тромбоцитах, эндотелии и тучных клетках) с образованием главного кинина крови, нонапептида-брадикинина. Эффекты кининовых медиаторов:

а) резкое повышение сосудистой проницаемости и расширение артериол (эффект опосредован NO и простагландинами), гладкомышечный спазм (бронхи, венулы, матка, кишечник), стимуляция циклооксигеназы в различных клетках;

б) хемотаксис лейкоцитов и активация миграции лимфоцитов, торможение миграции нейтрофилов;

в) дегрануляция тучных клеток, усиление эндотелиоцитами продукции простаглицина, стимуляция пролиферации и коллагеноза фибробластов.

Ряд эффектов кининов опосредован их действием на апудоциты периферической гуморальной системы. Например, «вещество Р», как и другие нейропептиды (нейрокинин А), синтезируемые апудоцитами и сенсорными периферическими нейронами, вообще связаны с кининами физиологически. Они участвуют в механизмах воспаления в тесной кооперации с кининами, в том числе в организации воспалительных болевых рефлексов. Таким образом, кининовая система является важным

элементом местной нейроэндокринной регуляции.

Липидные медиаторы являются производными каскадного внутриклеточного окисления арахидоновой кислоты. При ее окислении образуются: а) простагландины, б) гидрооксиэйкозаполиеновые кислоты, в) тромбоксаны, г) простациклины, д) лейкотриены и липоксины (нейтрофилы). Ранее подробно рассматривался окислительный каскад арахидоновой кислоты при описании клеточных саногенетических реакций, поэтому здесь лишь упомянем о роли липидных медиаторов в тканевой реакции воспаления.

Простагландины E2 и F2 продуцируются в разными клетками (тучные клетки и эндотелий). Основные эффекты: повышение проницаемости и расширение сосудов, потенцирование болевых эффектов гистамина и кининов (стимуляция дегрануляции тучных клеток), активация фагоцитоза, хемотаксиса нейтрофилов и адгезии тромбоцитов.

Тромбоксаны образуются в тромбоцитах, эндотелии и макрофагах. Основные эффекты: вазоконстрикция, хемотаксис и маргинация нейтрофилов, адгезия, агрегация и реакция освобождения тромбоцитов.

Простациклин синтезируется эндотелием и, в меньшей степени, другими клетками сосудистой стенки. Основные эффекты: вазодилатация, антитромботическое, антиадгезивное и антикоагуляционное действие, стимуляция фибринолиза.

Лейкотриены продуцируют различные клетки, в первую очередь нейтрофилы и тучные клетки. Основные эффекты: вазоконстрикция, но увеличение сосудистой проницаемости, хемотаксис, хемокинез, маргинация и активация нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов, хемокинез и ингибирование пролиферации лимфоцитов.

Гидроксиэйкозаполиеновые кислоты образуются в различных клетках. Основные эффекты: хемотаксис, хемокинез и активация нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов, ингибирование пролиферации лимфоцитов.

Липоксины, продуцируемые только нейтрофилами, обладают провоспалительными и противовоспалительными эффектами.

Фактор активации тромбоцитов синтезируется базофилами, нейтрофилами, макрофагами, эозинофилами, эндотелиальными и тучными клетками. Мощнейший и разносторонний посредник воспалительных реакций. Блокада его образования обрывает все симптомы острого воспаления. Самым сильным стимулятором выработки этого фактора является тромбин. Но кроме тромбина повышать его продукцию способны цитокины (интерлейкин-1), кинины, лейкотриены, внеклеточная АТФ и гистамин. Основные эффекты: стимуляция адгезии, агрегации, реакции

освобождения тромбоцитов, активация гранулоцитов, вазо- и бронхоконстрикция; потенцирует продукцию АКР и эйкозаноидов, в малых концентрациях вызывает дилатацию сосудов, повышает сосудистую проницаемость и стимулирует миграцию нейтрофилов и базофилов.

Полисахаридные медиаторы являются особой группой медиаторов воспаления (гликозаминогликаны). К ним относятся гепарин, хондроитин-сульфаты, гепаран-сульфат, дерматан-сульфат, вырабатываемые фибробластами, гладкомышечными клетками, эндотелием и макрофагами. Большинство эффектов полисахаридных медиаторов связано с их противовоспалительным действием. Кроме того, они, в частности гепарин и гепаран-сульфат, являются сильными антикоагулянтами и антиагрегантами, а также они препятствуют тромбо- и фибринообразованию, способствуют фибринолизу. Указанные гликозаминогликаны связывают гистамин, блокируют активность звеньев системы комплемента и в целом снижают активность сторожевой полисистемы плазмы крови. Хондроитин-сульфат уменьшает сосудистую проницаемость, связывает липопротеиды. Гликозаминогликаны, взаимодействуя с коллагеном, принимают активное участие в пролиферации и фиброплазии. Гепарин способствует ангиогенезу как фактор миграции эндотелиоцитов. Кроме факторов активации воспаления, образующихся в клетках крови, в ткань, подвергшуюся патогенному воздействию, в основном из плазмы крови поступают компоненты системы комплемента, то есть системы сывороточных белков, кинины и факторы свертывающей системы крови.

Описывая механизмы тканевых саногенетических реакций, следует более подробно рассмотреть *микроциркуляторные реакции*. Первой кратковременной реакцией МЦР является спазм артериол и венул, вследствие прямого воздействия лейкотриенов и эндотелинов, высвобождаемых при повреждении тромбоцитов и эндотелия сосудов. Существенный вклад в это вносит рефлекторное повышение базального тонуса. Саногенное значение этой реакции состоит в предупреждении возможного кровотечения при тканевом повреждении. Ишемия носит кратковременный характер и сменяется артериальной гиперемией: массивное расширение артериол, а затем и венул. Возрастает количество функционирующих капилляров, увеличивается линейная и объемная скорость тканевого лимфо- и кровотока.

Отличительным признаком саногенетического характера реакции тканевого сосудистого русла является неадекватность кровоснабжения

уровню изменения функциональной активности кровоснабжаемых тканей. Поврежденные ткани «живут» по принципу «от каждого по способностям и каждому по потребностям», то есть в условиях собеса. Посредством саногенетической артериальной гиперемии, способствующей доставке в ткани теплой крови и обеспечивающей максимально эффективный доступ к поврежденным клеткам кислорода питательных веществ, медиаторов управления и иммунокомпетентных клеток, достигается стимуляция обменных и репаративных процессов.

Как уже говорилось выше, артериальная гиперемия имеет три механизма реализации: нейротонический, нейропаралитический и миопаралитический. При артериальной (саногенной) гиперемии могут быть задействованы все три механизма, но превалируют нейропаралитический и, прежде всего, миопаралитический механизм, реализуемый действием ряда тканевых медиаторов, обладающих мощным сосудорасширяющим действием: гистамин, брадикинин, каллидин и простагландины. Большинство из них являются короткоживущими и действуют сугубо локально. Так называемый «реактивный симпатоллиз» является проявлением тканевой саногенетической реакции, которая позволяет за счет блокады симпатической иннервации отключить центральную регуляцию сосудистого обеспечения и заменить ее местными, в большей степени гуморальными механизмами (кислородозависимый и гистометаболический). Артериальной гиперемией реализуются следующие саногенетические феномены: а) активация специфической функции ткани, б) инициирование неспецифических процессов в них, в частности местных реакций иммунобиологического надзора, в) усиление пластических процессов и лимфообразования, г) обеспечение гипертрофии и гиперплазии структурных элементов клеток и тканей. Характерным примером типичной саногенетической артериальной гиперемии служит постишемическая реактивная гиперемия. Однако не любая сосудистая гиперемия имеет саногенетический характер. Так, артериальная гиперемия, обусловленная гипертензионным кризом, на фоне нейрогенного мышечного паралича сосудистой стенки имеет почти полностью патогенетический характер. Также следует напомнить и о *венозной гиперемии*, которая является продолжением артериальной гиперемии. Если в начале ее возникновения можно отметить определенные саногенетические моменты (повышение эффективного фильтрационного давления и миграции лейкоцитов, максимально полное восстановление гемоглобина, отграничение и изоляция зоны пораженных тканей от общего циркуляторного русла), то по мере ее дальнейшего развития

патогенетические компоненты начинают превалировать над саногенетическими. Другие феномены тканевого кровообращения: ишемия, стаз, кровотечение, эмболия, как уже говорилось выше, также почти не имеют саногенетического содержания, являясь в основном патогенетическими феноменами.

Особо следует остановиться на микроциркуляторных изменениях, которые происходят вследствие открытия или закрытия *артериовенулярных шунтов*. Нет сомнения в определенной саногенетической направленности этого механизма, позволяющего, во-первых, в случае необходимости быстро централизовать большие объемы крови путем открытия шунтов, а во-вторых, он позволяет защитить ткани от чрезмерного переполнения и компрессионного их повреждения кровью. Но при дальнейшем своем развитии и эта приспособительная саногенетическая реакция может приобретать патогенный характер. Так, чрезмерное увеличение юстакпиллярного кровотока в состоянии привести к развитию тканевой ишемии и клеточной гипоксии. Кроме того, интенсивный ток крови по шунтам повышает ее турбулентность и инициирует образование в месте их ответвления агрегатов кровяных клеток (тромбов).

Из интраваскулярных механизмов изменения микроциркуляции саногенетическую направленность может иметь замедление тока крови как условие, способствующее «маргинации» лейкоцитов (краевое стояние) и развитию явления *трансцитоза* (диапедез форменных элементов крови посредством пиноцитоза). Кроме этого, в этом случае наблюдается усиление диффузии в результате увеличения внутрисосудистого гидростатического фильтрационного давления.

В начале развития реакции на повреждение под влиянием медиаторов воспаления наблюдаются следующие внутрисосудистые феномены:

— Активация сторожевой полисистемы плазмы крови при попадании в нее тканевых медиаторов воспаления приводит к фибринообразованию в сосудах и увеличению клейких свойств эндотелиоцитов.

— Эндотелиоциты, экспрессируя молекулы клеточной адгезии, сами набухают и округляются.

— Лейкоциты в результате всего этого прикрепляются к эндотелию сосудов (краевое стояние).

— Кровяные пластинки подвергаются адгезии и агрегации.

— Эритроциты, при адсорбции на их мембранах глобулинов острой фазы и снижении альбумин-глобулинового соотношения, теряют свой поверхностный заряд и начинают слипаться (сладж-синдром).

Микроциркуляторные изменения во многом определяют

трансмуральные (чрезстеночные) транспортные механизмы. Их подразделяют на две группы: ток жидкой части и движение форменных элементов крови. Объем перемещаемой через стенку сосуда жидкости при различных состояниях может значительно меняться. В основе его увеличения лежит повышение проницаемости сосудистой стенки. Кроме патологических механизмов этого явления (ферментативный и неферментативный гидролиз базальной мембраны сосуда, механические микроразрывы кровью при венозной гиперемии и лимфостазе), наличествуют и саногенетические механизмы активного увеличения проницаемости. Возбужденные влиянием целого ряда медиаторов (гистамин, кинины, простагландины, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов и фрагменты комплемента) и перегруженные токсинами, поллютантами, инфекционными агентами, тканевые макрофаги выделяют цитокины (ИЛ-1, ФНО -альфа), которые активируют эндотелий капилляров, делая их стенку проницаемой для дальнейшей экссудации и миграции в зону поражения лейкоцитов и тромбоцитов, являющихся источником адгезивных белков (фактор свертываемости Виллибрандта), серотонина и лизосомальных ферментов. В процессе увеличения сосудистой проницаемости выделяют три фазы:

— Ранняя фаза нестойкого повышения проницаемости (5—10 мин.) — расширение межклеточных промежутков за счет сокращения (округления) эндотелиоцитов.

— Ранняя фаза стойкого повышения проницаемости (4—6 часов) — рецепторный эндоцитоз (адсорбтивный и жидкофазный пиноцитоз).

— Поздняя пролонгированная фаза (24 часа) — повышение проницаемости как за счет активации трасцитоза, так и втягивания соединительных отростков эндотелиоцитов.

Последнее явление сопровождается образованием между ними промежутков. Явление программированного повышения проницаемости сосудистой стенки потенцирует следующие механизмы транспорта: а) фильтрацию по градиенту гидростатического давления, б) микровезикуляцию и пиноцитоз (захват «кванта» плазмы стенкой эндотелия и «выброс» его на противоположной стороне в ткань за пределами сосуда), в) диффузию по осмотическому и онкотическому градиенту. Несомненно, что описанные выше механизмы имеют саногенетический смысл, так как обеспечивают при повреждении клеток тканей: а) повышение интенсивности и эффективности тканевого метаболизма, б) способствуют формированию внутритканевых саногенетических механизмов и максимально эффективной ликвидации

повреждения, в) восстановлению структурной и функциональной целостности ткани.

Говоря о повышении проницаемости, следует сказать о трансмембранном переносе форменных элементов крови. Транспорт лейкоцитов и тромбоцитов через сосудистую стенку осуществляется и в норме, поэтому здесь речь может идти о качественно другом по механизму их выходе в поврежденную ткань. Существенное увеличение диапедеза форменных элементов крови, например, лейкоцитов, наряду с жидкой частью (*экссудация*), несомненно, имеет саногенетический смысл, так как этим обеспечиваются тканевой иммунобиологический надзор и организация иммунологических реакций, а с плазмой крови в очаг повреждения доставляются защитные агенты, достигается разведение токсинов и их инактивация. Пусковым звеном экссудации является накопление в поврежденной ткани *хемоаттрактантов*, что и обуславливает в дальнейшем перемещение лейкоцитов в очаг повреждения. После маргинации и прикрепления к эндотелиальной стенке наблюдается активный их диапедез, или проникновение лейкоцитов через стенку сосуда. При этом полиморфонуклеары и моноциты «протискиваются» через межэндотелиальные щели, а лимфоциты еще и способны прямо проходить через цитоплазму эндотелиоцитов, не повреждая их при этом (*эмпериполез*). Пассивному диапедезу вместе с лейкоцитами может подвергаться некоторое количество эритроцитов. В дальнейшем лейкоциты движутся к центру воспалительного очага. Это движение носит характер *хемотаксиса* и рассматривается как первая фаза фагоцитоза.

Особый вид саногенетических тканевых программ реализуется организмом при повреждении сосудистой стенки: разрывы, слущивание эпителия, некроз базальной мембраны. Этот процесс может привести к непрограммируемому выходу из сосуда в ткань как жидкой, так и твердой части крови. Это явление называется *тканевым кровоточением* или *кровоизлиянием*. Комплекс саногенетических механизмов, противодействующих тканевому кровоточению, называется *системой тканевого гемостаза*. Задача системы гемостаза — остановка кровотоечения и восстановление целостности сосудистой стенки. Частью саногенетической программы тканевого гемостаза является подпрограмма свертывания крови, но главным результатом является тромбоз — прижизненное местное образование в сосуде плотного конгломерата из стабилизированного фибрина и форменных элементов крови. Тромбоз — результат работы всей системы гемостаза, а свертывание

крови — только ее часть. Тромбоз — саногенетический процесс, позволяющий минимизировать последствия кровотечения. Однако если он избыточен (утратил свой местный ограниченный характер), он может стать причиной нового повреждения и патологии.

Выделяют три основных звена реализации саногенетической программы тканевого гемостаза:

— *Сосудистое звено* (спазм поврежденного сосуда и запуск тромбообразования и свертывания). Спазм поврежденного сосуда в самом начале может иметь нейрогенный генез (сипатомиметическая реакция), но в дальнейшем он обеспечивается выработкой поврежденным эндотелием эндотелина — местного вазоконстриктора. Кроме того, поврежденный эндотелий блокирует преобразование сигналов кининов, серотонина, дериватов АТФ (аденозин), тромбоксанов, ацетилхолина, катехоламинов на выработку сосудорасширяющего нитрооксида. Определенное значение в организации вазоспазма играют синтезированные поврежденными клетками тромбоксаны и лейкотриены, а также вышедшие из разрушенных тромбоцитов и синтезированные апудоцитами нейропептиды вазоспастического действия (нейропептидУ).

— *Клеточное (тромбоцитарно-лейкоцитарное) звено* образует клеточный конгломерат (белый тромб) в результате адгезии и агрегации тромбоцитов. Этот процесс активируется выработкой подэндотелиальными клетками молекулярного активатора адгезии, а также стимуляторов фибринообразования при воздействии на них цитокинов, кининов и тромбина (высвобождаются при повреждении).

— *Фибриновое звено (собственно система свертывания)* — каскадная ферментативная продукция фибрина (красный тромб).

Все три звена запускаются в момент нарушения целостности сосуда согласованно и одновременно, хотя могут работать и самостоятельно. Все три звена способствуют работе друг друга. Главным триггером служит контакт крови с поврежденной стенкой сосуда.

Система гемостаза дополняется другой саногенетической программой — системой антигемостаза. Она также состоит из трех звеньев:

— *Тромборезистентность сосудистой стенки* обеспечивается фибриновой выстилкой эндотелия сосуда, которая предохраняет активацию контактной системы плазмы и препятствует осаждению тромбоцитов на эндотелии. Интактный эндотелий вырабатывает антикоагулянтные и антиагрегантные белки: тромбомодулин, протеин S, тканевой активатор пламиногена, а также простаглицлин — основной антикоагулянт

и антиагрегант сосудистой стенки. Гепарин, вырабатываемый околокапиллярными тучными клетками, проявляет высокую тромбосвязывающую активность. Кроме того, он ингибирует выработку тканевого тромбопластина.

— *Антитромботические факторы и кофакторы тромбоцитов и лейкоцитов.*

— *Система плазменных факторов фибринолиза* — каскадное производство факторов фибринолиза. Два последних звена хорошо описаны в учебниках физиологии и патофизиологии и поэтому здесь подробно не разбираются.

Динамический баланс этих двух противоположных систем (гемостаза и антигемостаза) с небольшим перевесом последней в интактном сосуде обеспечивает локальный характер тромбоза и ограничение каскадных процессов гемостаза зоной повреждения. Стойкое преобладание системы гемостаза над системой антигемостаза приводит к тромбофилетическому синдрому — обильному формированию тромбов. Преобладание системы антигемостаза — к геморрагическому синдрому и склонности к кровотечениям. Утрата локальности и ограниченности этих процессов может привести к циклической реализации их во всей сосудистой системе (тромбогеморрагический синдром).

Еще одной важной тканевой саногенетической программой, представляющей частный случай рецепторного эндоцитоза, является *фагоцитоз*. Он протекает преимущественно в тканях, а не в крови, и обеспечивает развитие преиммунного и иммунного ответа. В ходе фагоцитоза реализуется целый комплекс саногенетических феноменов: а) цитотоксическое или бактерицидное действие на объект фагоцитоза; б) секреция медиаторов воспаления (экзоцитоз); в) прессинг антигенов и их презентация лимфоцитам; г) активация репаративных процессов.

Начало массивного фагоцитоза обеспечивается процессом экссудации. Полиморфноядерные лейкоциты (нейтрофилы и базофилы) — *фагоциты однократного использования* — можно образно сравнить с гранатами ручного боя: они обязательно гибнут при фагоцитозе, разбрасывая вокруг себя своего рода осколки: широкий спектр биологических веществ с высокой бактерицидной, цитотоксической, хемотаксической и антигенной активностью. Гибель нейтрофилов при этом связана в основном с тем, что они не выдерживают собственного мощного окислительного удара, наносимого по флогогенным агентам их внутриклеточной системой продукции активных кислородных радикалов. Биологически активные осколки нейтрофилов — лизосомальные

гидролазы, катионные белки, простагландины, лейкотриены, интерлейкины и биогенные амины — обуславливают дальнейшее развитие фагоцитарной реакции. Нейтрофилы не участвуют в презентации антигенов и специфическом иммунном ответе. Они, по сравнению с другими фагоцитами, имеют меньший спектр объектов поглощения и фагоцитируют в основном грибки и кокки (стафилококки, стрептококки и др.), а эозинофилы в ткани участвуют в обезвреживании оксидантов и лейкотриенов.

Истинные мононуклеарные фагоциты способны фагоцитировать абсолютно все. Так, фагоцитоз опухолевых клеток и клеток, зараженных вирусами, является исключительно их прерогативой. Система мононуклеарных фагоцитов представлена как истинными фагоцитами, так и антигенпрезентирующими клетками различной тканевой локализации. Последние, помимо фагоцитоза, специализируются на взаимодействии с лимфоцитами, осуществляя прессинг антигена и его презентацию лимфоциту. Они вырабатывают лимфокины и монокины (факторы движения), обладающие бактерицидной и цитолитической активностью, которые и обуславливают Т-киллерную активность лимфоцитов. Макрофаги — долгоживущие клетки, участвующие в фагоцитозе многократно. На протяжении одного воспалительного процесса они могут менять программу своей деятельности и синтезировать разные по спектру действия медиаторы воспаления и контроля пролиферации, чем кардинально меняют его характер. К их числу относят: а) производные арахидонового окислительного каскада; б) активные формы кислорода (перекись водорода, гидроксильные радикалы). При этом у них самих имеется довольно развитая и эффективная антиоксидантная система. Макрофаги продуцируют также биогенные амины, литические ферменты (гидролазы, лизоцим). Они синтезируют компоненты сторожевой полисистемы плазмы крови (факторы комплемента, факторы гемостаза и антигемостаза). Они также вырабатывают транспортные белки (трансферрин, транскобаламин, апопротеины липопротеидов), противовоспалительные антиоксиданты, ингибиторы протеаз (С-реактивный белок, плазмин). Кахексин, интерферон и ИЛ-1 также являются продуктами макрофагов. С помощью макрофагальных цитокинов, запускается системная воспалительная реакция.

Кроме того, мононуклеарные фагоциты — источник стимуляторов пролиферации, активирующий биосинтетическую деятельность фибробластов. Макрофаги и сами могут пролиферировать в очагах воспаления, хотя их тканевое содержание поддерживается в основном

иммиграцией. В процессе фагоцитоза выделяют 4 стадии: а) приближение фагоцита к объекту; б) консолидация его с объектом путем распознавания и захват рецепторами фагоцита опсонированного объекта; в) захват и погружение объекта в цитоплазму фагоцита; г) переваривание (дезинтеграция) объекта.

1. Приближение фагоцита к объекту осуществляется посредством хемотаксиса — направленного движения клеток по градиенту какого-либо распознанного ими вещества (хемотаксиса). Фагоцитирующие клетки имеют рецепторы для хемотаксиса. Часть хемотаксиса может присутствовать на поверхности клеток объектов и выполнять при этом еще и роль опсонина (способствуют слипанию фагоцита с объектом), другая их часть выделяется клетками-объектами в экстрацеллюлярную среду (интерлейкины, пептидные хемотаксические факторы) и наряду с инициацией хемотаксиса увеличивает локомоторную активность фагоцитов (хемотаксис). Хемотаксисом могут быть: микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, компоненты системы комплемента, продукты повреждения (ДНК, АТФ, эйкозаноиды — лейкотриен, тромбоксан) и метаболизма клеток (пуриновые метаболиты), некоторые медиаторы воспаления (С-реактивный белок, цитокины ИЛ-1 и кахексин, тромбоцитарный фактор роста), иммунные комплексы и иммуноглобулины, особенно класса М и G непосредственно или через факторы комплемента. Сами макрофаги также способны генерировать хемотаксисы для нейтрофилов и базофилов: хемотаксические пептиды (фактор активации тромбоцитов, ИЛ-8), фибронектин, привлекающий фибробласты.

После распознавания хемотаксиса рецептором фагоцита большинство свободных рецепторов смещаются на клеточный полюс со стороны распознанного объекта. Транслокация фагоцита обеспечивается структурами цитоскелета (микрофиламенты и микротрубочки). Массовая активация рецепторов фагоцита хемотаксисом через систему внутриклеточной афферентации (активация G-белка), активации фосфолипазы С и систему вторичных внутриклеточных посредников (инозит-фосфатиды), из кальцисом фагоцита в больших количествах освобождаются ионы кальция. Кроме того, конформация клеточных рецепторов хемотаксисом открывает кальциевые каналы для проникновения внеклеточного кальция в эктоплазму фагоцита. Активированная ионами кальция фосфолипаза А запускает продукцию медиаторов арахидонового каскада (эйкозаноиды). Движение фагоцита обеспечивается сокращением кальцийчувствительных сократительных белков: актина, миозина, филамина, профилина, гелзолина, кальмодулина. Чем выше концентрация кальция в том или ином участке эктоплазмы

фагоцита, тем активнее миозин в комплексе с актином осуществляет сокращение. При сокращении фагоцит подтягивается к активному полюсу.

2. Консолидация с объектом фагоцитоза инициируется распознаванием его рецепторами фагоцита. Некоторые объекты распознаются напрямую (многие бактерии, грибки-сахаромицеты), но большинство из них нуждается в опсонизации, то есть в предварительном прикреплении к ним сывороточных факторов — опсоинов, играющих роль «адаптеров». Наиболее активны в этом качестве иммуноглобулины G, M и E, некоторые хемоаттрактанты и многие другие вещества также обладают эффектом опсонизации: собственный фибронектин, C-реактивный белок, лизоцим. *Опсонизация* в несколько раз увеличивает активность прилипания, являясь мощным усилителем фагоцитарной активности.

Но некоторые микроорганизмы в процессе эволюции научились ускользать от опсонизации посредством блокирования опсоинов на своей поверхности, в результате чего фагоциты не могут прилипнуть к ним (вирус герпеса). Другие (вирус желтой лихорадки) используют опсонизацию клетки иммуноглобулином для проникновения в нее (через лейкоцитарный Fc-рецептор). Прилипание фагоцита к объекту фагоцитоза индуцирует комплекс метаболических изменений, известных как «*активация фагоцита*». Она может быть также следствием влияния больших доз цитокинов, например, интерферона или кахексина.

При активации фагоцита в нем происходит *метаболический взрыв*. Клетка увеличивается в несколько раз, активируется гликолиз, пентозный цикл, идет накопление НАДФ и АТФ, которые в дальнейшем будут обеспечивать энергетический синтез кислородных радикалов и работу цитоскелета при хемотаксисе. Одновременно на поверхности фагоцита появляются дополнительные молекулы клеточной адгезии, происходит экзоцитоз с дегрануляцией гранулоцитов (освобождение медиаторов воспаления, кумулированных в гранулах: ИЛ-1, ИЛ-6, кахексин, активаторы фибринолиза). Параллельно запускается арахидоновый каскад синтеза медиаторов воспаления и выработка активных кислородных радикалов. Увеличивается выработка лейкокининов, потенцирующих связывание цитокинов и гормонов с рецепторами фагоцита.

3. Захват и погружение объекта в цитоплазму фагоцита представляет собой последовательную ассоциацию рецепторов фагоцита с опсонизированными структурами объекта. Это явление внешне выглядит как застегивание молнии, таким образом, объект фагоцитоза охватывается фагоцитом и вдвигается в его цитоплазму. В результате погружения он оказывается в фагосоме — замкнутой полости, возникшей в результате

глубокой инвагинации и последующего смыкания клеточной мембраны фагоцита. Этот процесс во многом идентичен рецепторному эндоцитозу. При участии цитоскелета фагосома сливается с лизосомами и специфическими гранулами фагоцита, где и происходит завершение фагоцитоза. При реализации конечной стадии может возникать так называемая «отрыжка при питании». Это явление, которое является разновидностью экзоцитоза, состоит в выделении фагоцитом в момент слияния фагосомы и его лизосом содержимого гранул с медиаторами воспаления. Явление экзоцитоза может наблюдаться также при прикреплении фагоцита к объекту, фиксированному в тканях, или взаимодействии с относительно большим по размеру объектом. Оно выражается в орошении объекта фагоцитоза цитотоксическим коктейлем. Некоторые микроорганизмы, ингибируя слияние фагосомы с лизосомами, блокируют завершение фагоцитоза и персистируют внутри макрофагов.

4. Переваривание (деградация) объекта фагоцитоза является его заключительной стадией. Главную роль здесь играют цитотоксические кислородзависимые механизмы (галогенизация и перекисное окисление). В качестве помощников выступают катионные антибиотические белки, лактоферрин, лизоцим. После глубокой деструкции объекта завершают его разрушение лизосомальные гидролазы фагоцита. Процесс конечного «переваривания» также стимулируется цитокинами и иммуноглобулиновой опсонизацией.

В конце описания фагоцитоза, следует отметить, что этот сложный тканевой саногенетический процесс является филогенетически древней программой, но фагоцитоз все же используется организмом в новых, более совершенных иммунологических механизмах саногенеза.

Заключаящая стадия воспалительного процесса — репарация ткани (**тканевая реабилитация**). Заключительный этап цепи тканевых саногенетических реакций разворачивается по мере затухания острой фазы воспаления и включают в себя пролиферацию и фиброплазию.

Пролиферация ткани (от лат. — proliferatio — размножение) — восстановление ее целостности посредством митотической редупликации клеток первичных структурных элементов ткани (паренхиматозные клетки, сосуды, нервы и т. д.). *Фиброплазия ткани* — восполнение структурного тканевого дефекта путем замещения клеток первичных структурных элементов тканевой функциональной системы (структурно-функциональной единицы) соединительной тканью. Пролиферативные процессы нацелены на воссоздание определенной архитектуры ткани (организационной структуры функциональной системы).

Восстановление ткани основывается на комплементарном распознавании поверхностных структур клеток и якорных молекул межклеточного вещества. Главным условием активации тканевых репаративных процессов является затухание процесса альтерации и экссудации. Это возможно только при полном устранении повреждающего агента и включении саногенетической программы выработки противовоспалительных медиаторов: ингибиторов экссудации и литических ферментов, инактиваторов воспалительных сигнальных молекул, антиагрегантов, антикоагулянтов и фибринолитиков.

Гепарин — медиатор группы протеогликанов. Он освобождается из эозинофилов, базофилов, синтезируется макрофагами и фибробластами. Гепарин связывает биогенные амины, ингибирует комплимент, адгезию, агрегацию и коагуляцию, снижает активность кининовой системы. Кроме того, он служит структурным компонентом межклеточного вещества соединительной ткани и участвует в регенерации в качестве строительного блока.

Хондроитинсульфаты — медиаторы той же группы. Их источники и эффекты тождественны гепариновым. Они входят в состав сосудистой стенки и значительно снижают ее проницаемость.

Анопротеин E — медиатор, синтезируемый макрофагами и обладающий иммуносупрессивной активностью, способствует транспорту противовоспалительных стероидов.

Ингибиторы протеаз — разнообразные белки макрофагального происхождения, блокирующие комплемент и плазмин, подавляющие активность лизосомальных гидролаз и сторожевой полисистемы плазмы крови. Кроме того, они тормозят альтерацию и ликвидируют последствия экзоцитоза.

Антифосфолипазы (липомодулин) являются важным классом противовоспалительных ферментов, образующихся в макрофагах в ходе ступенчатого протеолиза. Они блокируют арахидоновый каскад и образование арахидоновых медиаторов воспаления. Их действие в клетках опосредуется выработкой ингибиторов фосфолипазы C.

Антиоксиданты (церулоплазмин, гаптоглобин, транскобаламин, пероксидаза, амилоид A, C-реактивный белок) — сульфгидрильные и металлосодержащие белки, инактивирующие кислородные радикалы и липоперекиси. Компоненты антиоксидантной системы поступают в ткань во время воспалительного процесса из плазмы (белки острой фазы воспаления) и макрофагов.

Инактиваторы медиаторов воспаления разрушают их молекулы

и этим прерывают информационный сигнал в ходе острого воспаления. Арилсульфатаза разрушает лейкотриены, гистаминаза способствует окислительному дезаминированию гистамина.

Фрагменты реагиновых рецепторов, отрывающиеся в ходе воспаления и гибели клеток, оказывают ингибирующее действие на воспалительную рецепцию.

Полиамины (кадаверин, путресцин, спермин), вырабатываемые клетками при аутофагоцитозе, подавляют экссудацию и стимулируют пролиферацию. Среди моноаминов выраженным стимулирующим пролиферативным действием обладает серотонин (фибриногенез и синтез коллагена).

Интерлейкин—10, выделяемый Т-лимфоцитами, ингибирует продукцию других цитокинов и блокирует функцию Т-хелперов.

Липоксины — группа липидных противовоспалительных медиаторов, синтезируемых нейтрофилами из арахидоновой кислоты.

Глюкокортикоиды — самые известные гормоны среди системных демпферов воспаления. Они стимулируют синтез макрофагами антифосфолипаз, тормозящих арахидоновый каскад и подавляющих экспрессию генов синтеза интерлейкинов, а также генов апоптоза. Кроме того, они тормозят экзоцитоз и блокируют локомоторную активность цитоскелета фагоцитов.

Кроме прекращения процесса альтерации и экссудации для полномасштабного запуска пролиферации имеет большое значение стимуляция выработки медиаторов пролиферации — ростовых факторов, отличающихся по своему происхождению и точкам приложения воздействия. Часть ростовых факторов непосредственно стимулирует синтез ДНК в клетках, другие — подготавливают рецепторный и ферментативный аппарат клетки. Ростовые факторы взаимодействуют с рецепторами клеток, стимулируя их тирозинкиназную активность, включающую, в свою очередь, целый ряд внутриклеточных белков, ответственных за пролиферацию клетки. Все регуляторы роста можно подразделить на:

— Стимуляторы пролиферации и ограничители апоптоза (факторы роста) — главным образом происходящие из макрофагов, лимфоцитов, тромбоцитов, фибробластов и других клеток.

— Распознающие адгезивные гликопротеиды межклеточного вещества — имеют существенное значение для самосборки ткани и ее роста, производятся макрофагами и фибробластами. В отличие от факторов роста они фиксированы в ткани.

— Тканеспецифические ингибиторы роста (кейлоны) — принимают известное участие в регуляции репаративных процессов, вырабатываются эпидермисом, нейтрофилами, эндотелием, эритроцитами и фибробластами.

— Тканеспецифические стимуляторы роста (антикейлоны) — химические сигналы обратного действия (блокаторы кейлонов), вырабатываются мезенхимальными клетками, фибробластами и гранулоцитами. Антикейлоны идентичны факторам роста. Кейлоны и антикейлоны действуют как кратковременные, тканеспецифические аутокринные и паракринные регуляторы клеточного цикла.

— Стимуляторами и ингибиторами роста для клеток служат: кахексин, интерферон, тканеспецифические иммуноглобулины.

Кроме этого, тормозят пролиферативный процесс, например, глюкокортикоиды и цАМФ (ингибирует митотическую активность клеток), а цГМФ и минералкортикоиды напротив — потенцируют пролиферацию. Не подлежит сомнению трофическая роль системных тропных гормонов гипофиза (фактор роста фибробластов, соматотропин), опосредованно половых гормонов, гормонов щитовидной и поджелудочной желез.

Главными участниками тканевого репаративного процесса являются эндотелиоциты, фибробласты, клетки гладкой и поперечнополосатой мускулатуры, тромбоциты и межклеточное вещество.

Эндотелиоциты — плоские клетки, образующие сплошной слой на базальной мембране сосудов. Репаративный процесс начинается их миграцией с разрушенных базальных мембран от пограничной зоны дефекта по градиенту ангиогенных факторов. Восстановление внутренней поверхности капилляра достигается путем слияния внеклеточных пространств соседних эндотелиоцитов, скрепляемых гликопротеидными компонентами надмембранных систем и межклеточного вещества. Важнейшие стимуляторы ангиогенеза: фактор роста фибробластов и эндотелия сосудов, трансформирующий (a, b), и эпидермальный фактор роста.

Фибробласты — главные эффекторы репаративного процесса, представляют собой активированные фиброциты (оседлые клетки соединительной ткани). Повышение их метаболической активности обуславливает активацию синтеза коллагена, эластина, коллагенассоциированных белков и протеогликанов.

Коллаген — важнейший участник фиброплазии. Фибробласты синтезируют проколлаген, который секретируется в межклеточное пространство, где окисление лизиновых остатков ведет к преобразованию его в коллаген. Фибробласты также синтезируют коллагеназу, вызывающую

усиленную деградацию остатков старого коллагена межклеточного вещества. Процесс их синтеза уравнивается ауторегуляторами. Накопление коллагена в рубцовой ткани отражает преобладание его синтеза над процессом его деградации. Избыточное образование и задержка резорбции коллагена приводит к появлению толстых, грубых рубцов — келоидов. Они бедны фибробластами, волокна коллагена в них гомогенизированы и беспорядочно переплетены. Фибробласты также продуцируют коллагенассоциированные клейкие гликопротеиды и протеогликаны: фибронектин, ламинин, синдекан.

Фибронектин — центральная адаптерная молекула в сборке ткани, своеобразные молекулярные нити, комплементарно связывающие клеточные мембранные рецепторы и компоненты межклеточного вещества, являющиеся вследствие этого главными сборочными узлами «конструктора» стромы (детерминируют миграцию, пролиферацию и адгезию соединительной ткани).

Ламинин — главный адгезивный белок базальных мембран, обеспечивающий упорядоченное расположение пролиферирующих клеток на базальной мембране и прочно фиксирующий их на ней.

Синдекан — интегральный протеогликан клеточных мембран, связывающий коллаген, фибронектин, и пролиферирующие клетки. Определяет морфологию эпителиальных слоев.

Гладкомышечные клетки — важный структурный элемент ткани, и, прежде всего, сосудистой стенки. Данные клеточные элементы способны реагировать на те же факторы роста, что и фибробласты. Для пролиферации гладкомышечных клеток, как и для пролиферирующего эпителия, необходимо взаимодействие с базальными мембранами. Факторы роста гладкомышечных клеток: тромбоцитарный фактор роста, основной фактор роста фибробластов, интерлейкин-1, кахексин.

Тромбоциты участвуют в репарации как источник фактора роста, стимулирующего пролиферацию клеток сосудистой стенки. Кроме того, они вносят вклад в процессы стягивания дефекта и ретракции тромбов.

Межклеточное вещество — это волокнистые белки (коллаген и эластин), погруженные в гель основного вещества, содержащий клейкие гликопротеиды, глюкозаминогликаны, воду и растворенные в ней соли кальция. Вокруг эпителиальных и гладкомышечных клеток основное вещество формирует базальные мембраны, сплетенные из нефибриллярного коллагена и коллагенассоциированных белков. Они, комплементарно взаимодействуя с пролиферирующими клетками, выполняют не только опорную функцию, но и контролируют миграцию,

полярность, адгезивную и синтетическую их активность. Если восстановление структуры базальных мембран не нарушено, то структура ткани восстанавливается полностью.

Алгоритм процесса репарации можно представить следующим образом. В зону репарации фибробласты мигрируют под влиянием *факторов роста и хемоаттрактантов* еще до формирования капилляров. В это время может наблюдаться явление *метоплазии фибробластов* в сократительные миофибробласты (прогладкомышечные волокна), обеспечивающие сокращение дефекта. Хемотаксис, активация и пролиферация фибробластов, стимуляция синтеза ими компонентов межклеточного матрикса и подавление активности ферментов—разрушителей матрикса достигается под воздействием: факторов роста фибробластов, тромбоцитов, фиброгенных цитокинов (кахексина и интерлейкина — 1), кининов и тромбина. Процесс массового деления фибробластов и прорастания капилляров в грануляционную ткань направлен на воссоздание стромы поврежденной ткани. На восстановленной базальной мембране продолжается пролиферация эпидермиса. Грануляционная ткань начинает врастать с периферии в область дефекта. Варианты исхода саногенеза мы разбирали в предыдущих главах. Здесь лишь напомним, что итогом репаративного процесса может быть реституция, регенерация и компенсация. Тот или иной вариант исхода тканевого репаративного процесса определяется многими факторами.

Так, лейкоциты, действующие прежде всего как эффекторы воспаления, с помощью своих цитокинов запускают саногенетическую репарацию, которая заключается в «побуждении» к пролиферации и последующему активному функционированию фибробластов — главных продуцентов соединительной ткани в организме. Кроме того, нейтрофилы продуцируют тканеспецифические ингибиторы (кейлоны) и стимуляторы пролиферации (антикейлоны). От количественного соотношения вышеуказанных продуктов синтеза во многом зависит исход пролиферации. Но все же главными регуляторами пролиферации, от которых зависит исход репарации, являются *тканевые макрофаги*. В ансамбле с лимфоцитами они регулируют всю репаративную деятельность фибробластов в очаге, синтезируя противовоспалительные медиаторы, фагоцитируя результаты повреждения, вырабатывая коллагеназу для удаления избытка волокнистых структур, способствуя расчистке строительной площадки. Тканевые макрофаги секретируют фактор стимуляции и пролиферации главных восстановителей стромы ткани и эффекторов фиброплазии —

фибробластов. Именно они выделяют простагландины E, потенцирующие рост регенерируемой ткани посредством усиления ее кровоснабжения. Такой исход тканевого саногенеза как хронизация воспалительного процесса во многом определяется реакцией макрофагов.

Хронизация воспаления связана в основном с незавершенным фагоцитозом и персистенцией возбудителя в макрофагах, что обуславливает сочетание циклических альтерационно-экссудативных явлений и репаративных процессов с преобладанием фиброплазии. В ходе течения хронического воспалительного процесса в тканях наблюдается мононуклеарная инфильтрация макрофагами и лимфоцитами. Сенсibilизированные на фоне неоконченного воспаления лимфоциты и пролиферирующие макрофаги располагаются в очаге воспаления. Хроническая активация макрофагов и лимфоцитов сопровождается образованием гранулем в очаге воспаления (хроническое продуктивное воспаление). Большую роль в этом играют цитокины, взаимно активирующие макрофаги и лимфоциты. В результате волнообразного течения хронического воспаления происходит существенное изменение структуры ткани: замещение ее активной функциональной части соединительной тканью. В результате неполной регенерации и некроза могут также образовываться осумкованные очаги воспаления. В поздней стадии эволюции тканевых макрофагов можно наблюдать их слияние в гигантские многоядерные клетки, что увеличивает их бактерицидные способности и может способствовать прекращению жизнедеятельности персистирующих в них возбудителей. Исходом хронического воспаления довольно часто бывает гипоплазия (уменьшение органа вследствие сокращения числа клеток при сохранении его определенной функциональной жизнеспособности) с последующей атрофией ткани.

Рассматривая тканевые саногенетические программы, следует также сказать о ряде **физиологических феноменов** — **КПР системно-организменного уровня** — направленных на отграничение и сглаживание воспалительного процесса в ткани. Прежде всего, это упоминавшаяся уже **блокада системной циркуляции медиаторов** воспаления вследствие отграничения очага воспаленной ткани за счет отека, грануляционного вала, осумковывания и т. д. При воспалении активируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система: повышается содержание глюкокортикоидов в крови и очаге воспаления, что ведет, в частности, к стабилизации клеточных мембран и органелл, а также к торможению хемотаксиса нейтрофилов, являющихся основными эффекторами воспаления.

Определенную роль в процессе торможения тканевого воспаления также играют *лимфоузлы*. В них инактивируются медиаторы воспаления и воспалительный экссудат, реализуется представление антигена и иммунный ответ за счет обитающих в них иммунокомпетентных клеток, а также заканчивается фагоцитоз.

Определенную роль В пролиферативных процессах участвует и нервная система, которая опосредует свое влияние через местные факторы роста. Значимо для тканевых репаративных процессов и явление блокады ноцептивной афферентации из очага воспаления опиоидными пептидами (β -эндорфины), которые синтезируются клетками иммунной системы в нем.

Подводя итог рассмотрению тканевых саногенетических процессов, следует отметить их качественное и количественное разнообразие, многоступенчатость и сложность формирования. Будучи самостоятельными тканевыми саногенетическими программами, они реализуются в неразрывном единстве с патологическими процессами. Поэтому их крайне трудно выделить, а также предвидеть конечный их эффект. Являясь филогенетически более древними и имея известную изолированность и автономность, они могут инициировать довольно обширные и разнообразные компенсаторно-приспособительные реакции в организме. Кроме того, несмотря на очевидное положительное значение тканевых СГР, в ряде случаев при своем неограниченном и неуправляемом развитии они могут стать новым этиологическим фактором, приводящим к образованию нового повреждения и патологического процесса.

ГЛАВА 7. Системный и организменный уровни функциональной организации. Системные и организменные КПР. Механизмы повреждения системного и организменного уровня. Саногенетические программы системного и органического уровня

Над клеточным и тканевым уровнями структурной функциональной организации в иерархии функциональных систем стоит системный и организменный уровни. Переход от тканевого уровня сразу к системному (или организменному) уровню обусловлен тем обстоятельством, что выделение органной функциональной системы нецелесообразно. Органный подход, используемый сегодня в практической медицине, в рамках смешанной морфофункциональной классификации вряд ли находится в логике теории построения функциональных систем. Формируясь на основе различных по функциональной принадлежности тканевых систем, орган представляет собой устойчивую их совокупность, интегрированную по топографическому и всего лишь отчасти по функциональному признаку. Следует особо подчеркнуть, что именно системный уровень функциональной организации и был использован П. К. Анохиным для описания всех характерных структурно-организмационных признаков классической ФС.

В соответствии с биологическими функциями организма все ФС этого уровня структурной организации можно условно подразделить по филогенетической древности, уровню организации и произвольности реализации на гомеостатические и адаптивно-поведенческие.

К наиболее древним непроизвольным генетически детерминированным гомеостатическим системам можно отнести *ФС дыхания, питания, выделения (очищения), кислотно-щелочного, водно-солевого и минерального гомеостаза, белкового, углеводного и липидного гомеостаза, теплового гомеостаза, морфогенетического гомеостаза, опорно-двигательной функции, организации внутренней среды.*

К менее древним произвольным адаптивно-поведенческим системам можно отнести *ФС репродукции организма, сенсорно-коммуникативную и социально-профессиональную.*

Конечно, представленная классификация довольно условна, так как набор сложных многоступенчатых и многокомпонентных ФС жизнеобеспечения может быть самым разнообразным в зависимости от структуры задач организма на данный момент и в перспективе. ФС, взаимодействуя между собой в процессе реализации различных функций, рождают довольно разнообразные их сочетания. Подробное описание структурной организации ФС системного и организменного уровня, исследование их КПР, механизмов повреждения и саногенетических программ будут подробно разобраны в разделе «системная реабилитология». В этом разделе монографии, посвященном описанию общих принципов построения ФС, ограничимся лишь описанием единых для всех ФС механизмов формирования системно-организменного уровня и их реализации.

Следует напомнить принципиальную схему построения любой функциональной системы из 5 основных компонентов:

— Полезный приспособительный результат — цель реализации функции.

— Акцептор результата — измерительное устройство.

— Обратная афферентация (обратная связь) — информация, идущая в центр от рецептора.

— Центральная архитектура (нейроэндокринные центры) — управляющее устройство.

— Исполнительные структуры (ткани, органы, системы и т. д.) — объект управления для получения программируемого приспособительного результата.

Если рассмотреть структуру ФС с точки зрения теории управления, то она состоит из:

— **Управляющего устройства**, которое включает в себя:

а) *измерительное устройство* — рецептор первичной чувствительности и результата;

б) *канал обратной связи* — афферентную сигнализацию от рецептора в центры;

в) *управляющее устройство (центральная архитектура)* — нейроэндокринные центры анализа, синтеза, регуляции и управления;

г) *канал командной связи* — эфферентная регулирующая информация исполнительным элементам.

2. Исполнительные структуры (ткани, органы, системы и т. д.) — объект управления и получения программируемого приспособительного результата.

«Центральная архитекттоника» -последний компонент ФС, управляюще устройство всех без исключения ФС системно-организменного уровня, базируется на общих, в общепринятом морфофункциональном смысле, нейроэндокринных структурах, которые являются элементами систем управления и регуляции. Все они, как указывалось выше, подразделяются на информационную, эндокринную и нервную системы.

— Энергоинформационная регуляция осуществляется посредством передачи к эффекторным системам через гипотетические энергетические каналы (меридианы) кодированной информации, использующей в качестве информационного носителя электромагнитное поле (возможно, другие виды носителей). Несмотря на то, что энергоинформационная система регуляции в живых системах филогенетически самая древняя и давно используется в практике восточной (тибетской) медицины, западной медико-биологической наукой она еще недостаточно хорошо изучена и используется лишь в практике рефлексотерапии.

— Гуморальная регуляция (внутриклеточная, тканевая и центральная) базируется на использовании в качестве носителя особых химических веществ — сигнальных молекул: гормонов, медиаторов, нейропептидов, биологически активных веществ (БАВ). В гуморальной регуляции различают:

2.1. Центральную гуморальную регуляцию, которая осуществляется за счет воздействия на эффекторные ткани и органы через специфические рецепторы специальных химических модуляторов-гормонов. Они секретируются специальными клетками, эндокринными железами и выделяются в кровяное русло. Достигая клеток-мишеней, взаимодействуя с их рецепторами, они индуцируют в клетках регуляторный эффект.

2.2. Местную гуморальную регуляцию, которая осуществляется посредством сигнальных молекул, образующихся специальными клетками АРУД-системы (биологически активные вещества) и самими клетками ткани (метаболиты), воздействующими непосредственно на самих себя (аутокринный механизм) и на клетки ткани, расположенные рядом (паракринный механизм).

— Нервная регуляция осуществляется при помощи электрической сигнализации в сочетании с химической (сигнальные молекулы — нейромедиаторы). Нервная регуляция подразделяется на:

3.1. Центральная нервная регуляция осуществляется с помощью специально предназначенной для этих целей структуры — центральной нервной системы (ЦНС). Центральная регуляция разделяется: на а)

соматическую — регуляция деятельности скелетной мускулатуры и анализаторов, б) вегетативную — регуляция деятельности внутренних органов.

3.2. *Местная (внутриорганный) нервная регуляция* осуществляется непосредственно в тканях органа при участии местных внутриорганных рефлекторных дуг и внутриорганных сплетений, например, Мейсснерова и Ауэрбахово сплетения в ЖКТ, а также посредством тканевых рефлекторных дуг по типу аксон-рефлекса.

Как правило, в целом организме все виды регуляции сочетаются (нейрогуморальная регуляция).

Регуляция в целом как процесс и отдельные виды ее звенья базируются на принципах управления в живых системах. В теории управления живых систем (физиологическая кибернетика) выделяют три основных принципа управления.

1. *Управление по рассогласованию (ошибке)*. При анализе афферентной информации от рецептора о результатах действия (блок афферентного синтеза) и сравнении их с первоначальным планом (блок оценки результата действия) определяется степень отклонения (ошибки) и вырабатывается система команд коррекции для эффекторных структур (блок эфферентного синтеза).

2. *Управление по возмущению*. При анализе афферентной информации от рецептора о возмущающем воздействии факторов внешней среды и величине отклонения физиологического параметра (блок афферентного синтеза) на основе сравнения индивидуальной и видовой памяти принимается решение (блок принятия решения). После чего подбирается и запускается одна из стандартных программ ее эффекторной реализации (блок эфферентного синтеза).

3. *Управление по прогнозированию*. При анализе возмущающего воздействия фактора внешней среды на основе индивидуального и видового опыта и памяти прогнозируется отклонение физиологического параметра (блок афферентного синтеза). На основании анализа принимается решение (блок принятия решения) и подбирается и запускается одна из стандартных программ ее эффекторной реализации (блок эфферентного синтеза), предотвращающей сдвиг параметра.

В организме эти принципы управления часто используются одновременно в разном сочетании. Рассмотрим подробнее системы управления и их структурные элементы.

I. ЭНЕРГОИНФОРМАЦИОННАЯ СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ

Одним из главных рычагов эволюции живых систем является информация и информационный обмен. С появлением одноклеточных живых организмов для их выживаемости и эффективной адаптации к меняющимся условиям внешней среды требовался постоянный обмен информацией с окружающим миром. Возможность максимального приспособления к факторам воздействия окружающего мира требовала постоянного реагирования на любые изменения среды, в том числе на изменения собственного состояния клетки под влиянием возмущающих факторов. Но проявляющиеся изменения ее биологических (химических, электрических) параметров, в свою очередь, могли фиксироваться рецепторным аппаратом других клеток как информация об изменении окружающей среды. Эта информация могла быть использована живой системой (клеткой) как побудительный мотив к собственной какой-нибудь трансформации, что позволяет с определенной долей допущения рассматривать информацию как регуляторный стимул, как первичный элемент зачатка системы управления.

Отличительной особенностью такой регулирующей системы являлось отсутствие какого-либо императива (обязательности исполнения). Полученная извне информация могла быть использована живой системой как руководство к действию, а могла быть, в силу каких-то внутренних причин, и проигнорирована. Образно принцип организации подобной системы управления можно представить в виде множества жителей, живущих по берегам информационной реки, в которую они сбрасывают сведения о себе и могут черпать из нее информацию о других. Наверное, можно считать, что информационная система управления была зачатком и прообразом появившихся в процессе дальнейшей эволюции живых организмов систем управления. С развитием иных, более совершенных систем управления, информационная система в основном утратила свое регулирующее значение, перейдя в организме в латентное и подчиненное положение, но, несмотря на это, сохранившись в биологической видовой памяти клеток живых систем.

Возвращаясь к организму человека, следует сказать, что более полно эта система управления была описана восточной (тибетской) медициной как система энергетических каналов и меридианов. Если попытаться интерпретировать теоретические воззрения восточной медицины в терминологии и понятиях современной (западной) медико-биологической науки, то по всей вероятности систему энергетических каналов и меридианов можно представить как совокупность (ассоциацию) клеток

живого организма, объединенных общим свойством воспринимать и передавать определенную кодированную информацию. К сожалению, данный вопрос мало изучен современной медико-биологической наукой и здесь мы вступаем в область предположений.

На основании современных знаний о живой природе можно предположить, что свойством, объединяющим клетки, разные по своему морфофункциональному качеству, в ассоциации под названием «энергетические каналы», является способность менять свое состояние под каким-нибудь специфическим воздействием. Это явление нам хорошо известно как порог возбудимости. В любой морфологически однородной клеточной популяции есть клетки с наименьшей величиной этого порога. Следует напомнить, что возбуждение клетки — процесс электрохимический. При изменении электрического состояния клетки может возникать переменное электромагнитное поле и разность потенциалов, создающая электродвижущую силу (ЭДС) между возбужденной и рядом лежащими невозбужденными массивами клеток. Переменное электромагнитное поле может мгновенно распространяться на огромные расстояния, охватывая возбуждением клетки, имеющие порог возбуждения равный и ниже, чем напряженность данного электромагнитного поля. Таким образом, может формироваться ассоциация, совокупность клеток, разных по своим морфофункциональным свойствам, но объединенных общим возбуждением и способных его поддерживать и проводить дальше в направлении, созданном ЭДС. Носителем информации в данной системе является электромагнитное поле, в частоте и направленности которого и закодирована определенная информация. Во многом эта система напоминает проведение импульса по нерву. Вероятно и специализация нервного волокна как специфического проводника возбуждения возникла из этого свойства живых клеток. В этой системе нет специфических структур безусловного навязывания клетке возбуждения (нервный синапс, рецептор клетки), а порог ее возбуждения может увеличиваться под влиянием множества как внешних, так и внутренних причин (депрессия клеточных энергетических структур и др.), и это может обусловить необязательность ответа с ее стороны на воздействие переменного электромагнитного поля. Этим, вероятно, и объясняется неоднозначность и нестабильность эффектов при использовании энергетических каналов для регуляции функций организма (иглорефлексотерапия). Подобная необязательность исполнения информационного регуляторного посыла («информация к размышлению»), вероятно, и подтолкнула эволюцию к формированию более императивных

систем управления в живых организмах.

II. ГУМОРАЛЬНАЯ СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ

По мере эволюционного развития у живых систем (клеток) стали появляться механизмы саморегуляции собственных внутриклеточных процессов при изменении состава и физико-химических свойств среды существования (температура, рН, ионный состав, осмотическое и барометрическое давление и др.), основанные на реагировании на свои же внутриклеточные сигналы. Роль информационных сигналов выполняли химические молекулы, синтезируемые и секретируемые клетками: белки, аминокислоты, пептиды, холестерин, эйкозаноиды (производные арахидоновой, линолевой, линоленовой кислот: протогландины, тромоксаны и лейкотриены). Эти наиболее ранние механизмы регуляции функций клеток получили названия *интракринии* и *аутокринии*.

С эволюцией живых организмов и появлением конгломератов клеток требовался более точный, а главное, адресный обмен информацией и сигнализация, обеспечивающая кооперативное взаимодействие клеток между собой. В процессе эволюции сформировалась система регуляции на основе реакции специфического химического вещества (информационная молекула) с объектом управления (ткань, клетка). Эволюция отобрала и запрограммировала механизмы восприятия и ответа клеток на относительно небольшое число таких гуморальных сигналов, позволяющих им приспосабливаться к постоянно меняющимся условиям существования. Появление новых способов межклеточной сигнализации проходило при сохранении и модернизации старых, что и привело к тому, что сейчас **можно выделить три основных способа обмена информацией между клетками:**

— Передача сигналов молекулами, диффундирующими через щелевые контакты, соединяющие цитоплазму двух взаимодействующих клеток, что делает возможным обмен малыми молекулами.

— Передача сигналов при помощи молекул плазматических мембран при непосредственном физическом контакте двух клеток.

— Передача сигналов с помощью секретируемых молекул паракринным и эндокринным путем.

Гуморальная передача информации осуществляется в десятки раз медленнее, чем нервная передача, позволяющая организму немедленно реагировать на изменение факторов окружающей среды или на изменение своего внутреннего состояния. Кроме того, гуморальная система регуляции

позволяет лишь косвенно оценить эффект, ввиду отсутствия в большей ее части полноценной обратной связи. Но в отличие от энергоинформационной регуляторной системы, гуморальная регуляция предусматривает безусловное реагирование со стороны ткани-мишени. Сегодня хорошо известна гуморальная роль клеток предсердий, печени, эпителия канальцев почек, клеток крови, участвующих в образовании сигнальных молекул. В настоящее время известно большое число молекул, участвующих в механизмах межклеточной сигнализации. Это гормоны, нейромедиаторы, метаболиты, биологически активные вещества, факторы роста, цитокины, эйкозаноиды и пр. Выделены сигнальные молекулы, управляющие не только отдельными химическими реакциями или процессами, но и регулирующие такие сложные биологические процессы, как деление клеток и их дифференцировка. Сигнальные молекулы оказывают различное действие на ткани-мишени: метаболическое (изменение активности и количества ферментов, влияние на проницаемость мембран), морфогенетическое (влияние на процессы формообразования, дифференцировки и рост структурных элементов), кинетическое (включение реализации определенной функции, например, окситоцин вызывает сокращение мускулатуры матки), корректирующее (например, влияние адреналина на частоту сердечных сокращений), реактогенное (способность гормона менять реактивность ткани на действие того или другого гормона). Специфичность действия и чувствительность клетки-мишени к сигнальной молекуле определяется специальными молекулами или группами молекул, получившими название «рецепторы». Рецепторам принадлежит важная роль в механизмах трансформации сигнала, принесенного сигнальной молекулой к клетке. Рецепторы могут быть структурным компонентом плазматических мембран и взаимодействовать с сигнальными молекулами непосредственно на поверхности клеток, но могут находиться внутри клеток (цитоплазматические и внутриядерные рецепторы).

Информация, переносимая сигнальной молекулой во время ее взаимодействия с рецептором, трансформируется в конкретный физиологический ответ. При этом действует механизм внутриклеточного усиления (амплификации) первичного информационного сигнала. Во многих случаях это достигается благодаря синтезу молекул, выполняющих роль вторичных сигналов, — вторичных посредников: ц-АМФ, ц-ГМФ, инозитол-3-фосфат, диацилглицерол., Ca^{2+} , число молекул которых обычно во много раз превышает количество молекул первичного сигнала. Молекулы вторичных посредников в свою очередь активируют

ферменты, которые катализируют ковалентную модификацию структуры ферментов-мишеней, занимающих ключевые позиции в цепях химических реакций, которые составляют основу метаболизма клеток. В образовании вторичных посредников принимают участие специальные ферменты, активность которых управляется рецепторами. Среди такого рода ферментов наиболее хорошо изучены аденилатциклаза, гунилатциклаза, фосфолипаза С. При участии этих ферментов образуются такие вторичные посредники, как ц-АМФ, ц-ГМФ, фосфоинозитолы, диацилглицеролы.

Один и тот же тип рецептора может быть сопряжен с несколькими системами вторичных посредников, что дает возможность путем комбинирования сочетаний «рецептор — вторичный посредник» создавать большое число комбинаций специфического влияния на клетки. К одному и тому же типу сигнальных молекул в организме может быть много разновидностей рецепторов. Например, к норадреналину — α и β -адренорецепторы, а к серотонину выделено около 15 типов рецепторов. Это позволило живым системам обойтись небольшим набором молекул, участвующих в обмене информацией между клетками. В передаче сигнала внутрь клетки важное место занимают также и ионные каналы — специальные молекулярные структуры клеточных мембран, способные пропускать ионы через мембраны.

Кроме вторичных посредников, в клетках имеется специальная система, выступающая в качестве сопрягающего звена между активированным рецептором и эффекторной молекулой-ферментом, ответственной за изменение концентрации одного или нескольких вторичных посредников в клетке. Основой этой системы являются G-белки, специальные структурные белковые комплексы, обратимо связывающиеся с гуаниловыми нуклеотидами (ГДФ и ГТФ) и выполняющие сопрягающую функцию между рецептором гормона и структурным ферментом, например, аденилатциклазой (АЦ). В клетке имеются многие разновидности G-белков. Некоторые из них активируются специфическими для них гормонорецепторными комплексами. Другие могут быть активированы несколькими различными гормонорецепторными комплексами. Например, адреналин и глюкагон, связываясь с различными рецепторами, активируют одинаковый вид G-белка в клетках печени. Их эффекты аддитивны, так как совместная стимуляция клеток адреналином и глюкагоном приводит к достижению гораздо большей концентрации ц-АМФ в цитоплазме, чем активация одним из них.

Одной из причин наличия в клетке системы Gs-белков могла быть необходимость усиления первичного сигнала и повышение, таким образом,

надежности работы механизма передачи сигнала внутрь клетки. Другой причиной является нужда в дополнительных уровнях контроля над внутриклеточной системой передачи сигналов. Gs-белок позволяет создать два вида усиления. В простейшем случае активированный белковый рецептор может в принципе успеть за время, пока гормон связан с рецептором, «столкнуться» со многими молекулами Gs-белка (и тем самым активировать их), а они затем вызовут активацию многих молекул ферментов. Однако в ряде случаев внеклеточный лиганд не может находиться в связи со своим рецептором достаточно длительное время, чтобы мог сработать этот механизм усиления: некоторые лиганды, например, отделяются от своих рецепторов быстрее, чем за секунду. Между тем сам Gs-белок, как полагают, остается активным более 10—15 с, прежде чем произойдет гидролиз связанного с ним ГТФ. Таким образом, он будет удерживать АЦ в активном состоянии довольно долго даже после прекращения действия внеклеточного сигнала.

G-белки не только усиливают сигнал, но и служат важным звеном, где может регулироваться процесс активации внутриклеточных ферментов. Эффективность взаимодействия между рецепторами и ферментом может быть изменена ковалентной модификацией G-белка или изменением его концентрации в плазматической мембране. Например, АЦ, как известно, может не только активироваться, но и ингибироваться гормонами и нейромедиаторами. Так же как и стимуляция, гормональное ингибирование осуществляется через ГТФ-связывающий белок. Поскольку он ингибирует АЦ, его назвали Gi-белком.

Было установлено, что Gs-белок состоит из трех различных субъединиц: α , β и γ ($G\alpha\beta\gamma$), то есть является гетеротриммерным белком. В клетке всегда имеется некоторое количество ГТФ и ГДФ. Субъединица α Gs-белка в присутствии ионов Mg в состоянии покоя всегда связана с ГДФ, образуя комплекс $G\alpha$ -ГДФ- $\beta\gamma$. Способность связываться с ГДФ, а не с ГТФ, у Gs-белка в покое всегда выше.

Преобразование сигнала, опосредованное G-белками, начинается с активации рецептора специфическим гормоном, который индуцирует конформационное изменение рецептора, приводящее к его активации. Активированный рецептор способен взаимодействовать с гетеротриммером $G\alpha$ -ГДФ- $\beta\gamma$ и катализировать отделение ГДФ от $G\alpha$ -субъединицы с последующим связыванием ее с ГТФ. Но после связывания с ГТФ сродство Gs-белка к рецептору уменьшается, и это приводит сначала к отделению субъединицы $G\alpha$ -ГТФ от комплекса $G\beta\gamma$ -рецептор, а потом и к распаду всего комплекса Gs-белок—рецептор. Это, в свою очередь,

приводит к потере активности и освобождению рецептора от гормона. В дальнейшем $G\alpha$ -ГТФ может связываться с молекулой определенного эффекторного белка, в частности, увеличивается сродство комплекса $G\alpha$ -ГТФ (субъединица G-белка, связанная с ГТФ) к ферменту на внутренней стороне мембраны — аденилатциклазе (АЦ), которую $G\alpha$ -ГТФ активирует. Так как G-белок обладает собственной ГТФ-азной активностью, то через некоторое время ГТФ гидролизуется до ГДФ, что приводит к отделению $G\alpha$ -ГДФ от АЦ, прекращению процесса ее активации и воссозданию исходного комплекса $G\alpha$ -ГДФ- $\beta\gamma$, готового к новому связыванию с рецептором. Описан и другой механизм, по которому G-белки могут активировать эффекторные системы. Так, некоторые изоформы АЦ и фосфолипазы С могут быть активированы очищенными $G\beta\gamma$ -комплексами. Таким образом; один G-белок может быть источником двух совершенно разных комплексов сигнализации: $G\alpha$ -ГТФ и $G\beta\gamma$.

G_s - и G_i -белки оказывают разное влияние на активность АЦ, участвующей в регуляции внутриклеточной концентрации цАМФ и, как следствие, на регуляцию активности цАМФ-зависимых протеинкиназ, а G_t -белок (трансдуцин) активирует фосфодиэстеразу цГМФ (что приводит к повышению скорости выхода калия из клетки и гиперполяризации мембраны). Таким образом, все гетеротриммерные G-белки регулируют системы вторичных посредников (цАМФ, цГМФ, фосфатидилинозитол, диацилглицерол, Ca^{2+} и т. д.), являющихся внутриклеточными регуляторами тех процессов, которые в конечном итоге выражаются в клеточном ответе на действие гормонов и других сигнальных стимулов.

В гуморальной регуляции выделяют два основных механизма передачи информации посредством сигнальных молекул: паракринный (местная саморегуляция) и эндокринный (системная гормональная регуляция) путь. Общим для этих путей является то, что сигнальные молекулы в отличие от молекул секретов, выделяемых в протоки, (экзокринный способ секреции), синтезируются и секретируются специализированными клетками непосредственно в межклеточное пространство и в последующем попадают в кровь (эндокринный способ секреции). Само собой разумеется, что эволюция системы межклеточной сигнализации прошла долгий путь, прежде чем появились специализированные клетки эндокринной секреции. Клетки отдельных тканей и органов приобрели в процессе эволюции способность синтезировать сигнальные молекулы, позволяющие индуцировать согласованные действия других клеток при выполнении тех или иных функций.

1. Местная гуморальная регуляция.

Как уже говорилось ранее, сигнальные молекулы, секретируемые клетками, попадая в межклеточное пространство, могут оказывать специфическое влияние на клетки, находящиеся в непосредственной близости от них. При этом сигнальная молекула просто диффундирует через межклеточное пространство к клетке-мишени, т. е. не является гормоном в классическом виде, поскольку не переносится кровью. Когда такие носители информации воздействуют на соседние клетки, их называют паракринными гормонами или гормонами местного действия. Иногда их также называют тканевыми гормонами. В принципе к таким веществам можно отнести и классические нейромедиаторы, и биологически активные вещества, с той лишь разницей, что источником химической информации в этом случае являются не только специализированные клетки внутренней секреции, но и нервные или другие клетки. Нейромедиаторы не поступают в кровь, а диффундируют через узкую синаптическую щель в сторону постсинаптической мембраны клетки. На постсинаптической мембране нейромедиатор, как и гормон, связывается со специфическим рецептором. Точно так же и БАВ: например, гистамин взаимодействуют с клеточными специфическими рецепторами, вызывая физиологический эффект. Эти вещества оказывают регулирующее влияние на функции клеток и тканей в целом за счет изменения их биофизических свойств (проницаемость мембран, мембранный заряд), энергетического обмена, клеточной рецепции (количество и сродство рецепторов), активности ферментативных реакций, образования вторичных посредников.

Паракринный путь воздействия сигнальных молекул обеспечивает местную регуляцию (саморегуляцию). Она осуществляется посредством:

— Кейлонов — простых белков и гликопротеидов, подавляющих деление клеток и синтез ДНК.

— Метаболитов — неспецифических регуляторов обменных процессов по принципу обратной связи (активация тканевого кровотока при повышении концентрации молочной кислоты).

— Биологически активных веществ (тканевых гормонов) — метаболитов специализированных клеток со специфическим действием: а) биогенные амины (гистамин, серотонин), б) кинины (брадикинин, каллидин), в) эйкозаноиды (простагландины, простаглицлины, тромбоксаны, лейкотриены), г) цитокины (интерлейкины, факторы роста, факторы некроза опухоли, колониестимулирующие факторы, факторы транскрипции и супрессии и др.).

Биогенные амины — продукты декарбоксилирования аминокислот.

Серотонин, образующийся из 5-окситриптофана в тромбоцитах и других клетках, обладает сосудосуживающим действием, оказывает влияние на температуру тела, дыхание, почечную фильтрацию, является медиатором нервных процессов в ЦНС.

— Дофамин, образующийся из тирозина (через ДОФА-3,4-диоксифенилаланин) в симпатических нейронах и хромоафинных клетках надпочечников, является предшественником катехоламинов (норадреналина и адреналина), служит нейромедиатором в некоторых аксонах периферических нервов и многих нейронов ЦНС (черное вещество, средний мозг, гипоталамус).

— Гистамин, образующийся из гистидина в тучных клетках соединительной ткани большинства органов, имеет широкий спектр биологического действия: дилатация и повышение проницаемости стенки сосудов (капилляры и артериолы), сокращение гладкомышечных клеток (ГМК), бронхоспазм, является медиатором боли и немедленных аллергических и воспалительных реакций.

— Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), образующаяся из глутаминовой кислоты в сером веществе мозга (кора, базальные ганглии, мозжечок), представляет собой тормозной нейромедиатор, инициирует разлитой тормозной процесс в ЦНС.

Кинины (брадикинин, каллидин) — группа биологически активных полипептидов, образующихся в тканях и плазме крови из альфа-2-глобулина, синтезируемого печенью, при повреждающих воздействиях (активация фермента калликреина). Вызывают повышение проницаемости сосудистой стенки и дилатацию сосудов, сокращение гладкомышечных клеток (ГМК), являются медиаторами воспаления и боли.

Эйкозаноиды (простагландины, простациклины, тромбоксаны и лейкотриены) — обширная группа физиологически активных веществ, являющихся продуктом метаболизма незаменимых жирных кислот (арахидоновой, линолевой, линоленовой). Наиболее активным предшественником эйкозаноидов является арахидоновая кислота, входящая в состав фосфолипидов плазматических мембран клеток. Освобождаясь из фосфолипидного бислоя мембраны под действием фосфолипазы А₂, в дальнейшем арахидоновая кислота может метаболизироваться по двум различным конкурентным путям: а) липоксигеназному — синтез лейкотриенов, б) циклооксигеназному — синтез простагландинов (простагландины, простациклины, тромбоксаны).

— Простагландины (ПГ) — это 20-углеродные жирные кислоты, содержащие кетогруппы. Обнаружено 6 природных ПГ: три серии Е и три

серии F. ПГ, не являясь гормонами, модулируют их действие на клетки. Сами они влияют преимущественно на физиологические функции тех клеток, которыми были синтезированы. ПГ проявляют свое действие в чрезвычайно низких концентрациях, а характер их воздействия зависит от типа клетки. Этим они отличаются от гормонов с их однозначным эффектом. Будучи введенными в организм, они изменяют транспорт ионов через мембраны, вызывают сокращение гладкой мускулатуры, изменяют тонус сосудов.

— *Тромбоксаны* — продукты эндопероксидации вторичных ПГ, образуются в тромбоцитах, вызывают спазм сосудов и агрегацию тромбоцитов.

— *Простациклины* — продукты эндопероксидации вторичных ПГ, образуются в стенках кровеносных сосудов и являются сильными ингибиторами агрегации тромбоцитов (антагонисты тромбоксанов).

— *Лейкотриены* — производные 20-углеродных полиненасыщенных (эйкозановых) кислот, синтезируются лейкоцитами, макрофагами и тромбоцитами в ответ на внеклеточные стимулы. Они являются медиаторами тканевого воспаления, вызывают спазм бронхов, ГМК и кровеносных сосудов.

Цитокины (известно около 70) — межклеточные сигнальные молекулы, которые через специфические рецепторы осуществляют взаимодействие между клетками, вовлекаемыми в защитный (иммунный и воспалительный) ответ. Регулируют дифференцировку, пролиферативную активность и экспрессию фенотипа клеток-мишеней.

— *Интерлейкины (ИЛ1 — ИЛ18, ИЛ21)* — факторы роста и дифференцировки лимфоцитов и других клеток, вырабатываемые макрофагами, лимфоцитами, базофильными лейкоцитами, тучными клетками, клетками эндотелия, фибробластами, кератоцитами, клетками стромы костного мозга. Участвуют в развитии иммунных реакций.

— *Факторы роста:* а) сосудистый эндотелиальный фактор роста, ангиогенин, фактор роста фибробластов — вырабатываются эндотелиальными клетками, стимулируют рост сосудов, б) фактор роста гемоцитов продуцируется стромальными клетками костного мозга, опосредованно стимулирует пролиферацию стволовых клеток, в) трансформирующие факторы роста: А — продуцируется клетками в эмбриогенезе, стимулирует пролиферацию эпителиальных (эпидермальных) клеток, Б — секретируется эпителием почек и тромбоцитами, подавляет рост эндотелия, стимулирует заживление ран, г) фактор роста нервов стимулирует развитие постганглионарных

и чувствительных нейронов, д) инсулиноподобный фактор роста (см. соматомедины), е) тромбоцитарный фактор роста стимулирует пролиферацию эндотелия и клеток мезенхиального происхождения.

— *Факторы некроза опухоли* — вырабатывается активированными моноцитами и макрофагами, мощный иммуномодулятор и воспалительный агент, имеющий выраженный цитостатический и цитотоксический эффект по отношению к атипичным (злокачественным клеткам).

— *Колонистимулирующие факторы* — белковые фракции, вырабатываемые макрофагами, Т-лимфоцитами, клетками эндотелия и фибробластами, необходимые для пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток.

— *Факторы транскрипции (активаторы и блокаторы) генов синтеза мРНК*, которых имеется огромное множество.

Некоторые биологически активные вещества могут проникать в кровь или даже образовываться в плазме крови (кинины), таким образом оказывая региональное или даже генерализованное, подобное гормонам, влияние.

2. Системная гормональная (эндокринная) регуляция

Эндокринным путем действуют сигнальные молекулы, названные гормонами. Согласно классическому определению, *гормоны* — это химические вещества, продукты внутренней секреции специализированных клеток органов, которые выделяются в кровь и разносятся ею по организму. Гормоны являются специфическими химическими регуляторами процессов жизнедеятельности. Их молекулы характеризуются высокой биологической активностью, действуют в низких концентрациях, обладают дистантным действием (многие гормоны оказывают влияние на процессы жизнедеятельности вдали от места синтеза) и специфичностью (органы и ткани, на которые действуют гормоны, получили название органов-мишеней). Специфичность действия гормонов обеспечивается присутствием в клетках молекул-рецепторов. Рецепторами к соответствующему гормону обладают только клетки органа-мишени, способные благодаря этому «считывать» химически закодированную информацию. Уровень гормонов в крови находится в пределах 10^{-7} — 10^{-12} моль/л. В крови гормоны транспортируются, как правило, при помощи специальных транспортных белков, что уменьшает вероятность их потерь при фильтрации почками, а пептидные гормоны защищает от действия протеолитических ферментов.

Гормоны вырабатываются секреторными клетками. Такие клетки либо образуют компактные органы (железы), либо находятся в виде скоплений

внутри органов (эндокринная ткань в органе) и тканей. Иногда эти клетки обладают наряду с основной и эндокринной функцией. Образовавшиеся гормоны хранятся в гранулах — внутриклеточных органеллах, отделенных от цитоплазмы мембраной. В ответ на специфический стимул гормон высвобождается: мембрана гранулы сливается с плазматической мембраной, и в месте слияния образуется отверстие, через которое молекулы гормона выбрасываются в межклеточное пространство. Этот процесс называется экзоцитозом. Процесс экзоцитоза гормонов из секреторных клеток подобен высвобождению нейромедиаторов из нервных окончаний.

Нервные клетки также могут вырабатывать белковые и пептидные гормоны и выделять свои секреты в кровь, т. е. продуцировать *нейрогормоны*. Основное различие между нейрогормоном и нейромедиатором заключается в том, что нейромедиатор диффундирует через синаптическую щель, тогда как нейрогормон попадает в орган-мишень через кровеносную систему. Поскольку выделяемые пептиды влияют на активность соседних нервных клеток, их можно также считать нейромедиаторами. Все гормоны представляют собой либо белки (в том числе производные АМК), либо липиды.

В зависимости от локализации рецепторов в клетках-мишенях гормоны можно разделить на три группы.

Первую группу составляют гормоны липидной природы. Будучи жирорастворимыми, они легко проникают через клеточную мембрану и взаимодействуют с рецепторами, локализованными внутри клетки, как правило в цитоплазме.

Вторая группа — белковые и пептидные гормоны. Они состоят из АМК и по сравнению с гормонами липидной природы имеют более высокую молекулярную массу и менее липофильны, из-за чего с трудом проходят через плазматическую мембрану. Рецепторы этих гормонов находятся на поверхности клеточной мембраны, так что белковые и пептидные гормоны в клетку не проникают.

Третью группу гормонов составляют низкомолекулярные тиреоидные гормоны, образованные двумя аминокислотными остатками, связанными между собой эфирной связью. Эти гормоны легко проникают во все клетки тела и даже взаимодействуют с рецепторами, локализованными в ядре. Одни и те же клетки могут иметь рецепторы всех трех типов.

Механизм действия гормонов. Главное условие осуществления всех эндокринных функций — это присутствие в клетках-мишенях специфических рецепторов, позволяющих считывать информацию,

закодированную в гормоне. При взаимодействии гормона с рецептором, находящимся в цитоплазме, в ядре или на поверхности плазматической мембраны, образуется гормон-рецепторный комплекс. Существуют два механизма действия гормонов, принципиально различающихся по признаку того, где образуется гормон-рецепторный комплекс — внутри клетки или на ее поверхности.

Гормон-рецепторный комплекс, образующийся внутри клетки, может непосредственно влиять на экспрессию генетической информации, то есть может сам оказывать влияние на геном и в результате на процессы синтеза в клетке. Таким образом, гормон-рецепторный комплекс может индуцировать или подавлять синтез белка.

Иначе действует гормон-рецепторный комплекс, образующийся на поверхности клетки. Взаимодействие гормона с рецептором, локализованным на плазматической мембране, влияет на активность клетки посредством сложного биохимического механизма, как правило с участием вторичного информационного посредника внутри клетки. Наиболее известным примером активации вторичного посредника служит образование цАМФ из АТФ. Гормон-рецепторный комплекс активирует аденилатциклазу, которая катализирует дефосфорилирование АТФ и превращение его в цАМФ. На последующих этапах цАМФ влияет (опосредованно через активацию структурных белков) на функциональную активность клетки. Например, может изменяться проницаемость клеточной мембраны для ионов, и тогда в ответ на гормональный стимул меняется скорость клеточной секреции.

Белковые и пептидные гормоны образуются в клетке в аппарате Гольджи путем трансформации генетической информации, закодированной в РНК? в аминокислотную последовательность. Синтез этих гормонов ничем не отличается от синтеза других белков тела. В окончательном виде гормон упаковывается в гранулы и хранится в них до момента секреции. *Стероидные гормоны* в клетках, синтезирующих их, в значительных количествах не запасаются и обычно секретируются сразу после синтеза. Предшественником для их синтеза является холестерол.

Распад гормонов. Гормоны распадаются в организме при участии двух принципиально разных механизмов: 1) молекулы гормонов, циркулирующие в крови и не вступившие во взаимодействие с рецепторами, через определенное время разрушаются в различных органах (печень, легкие, мозг, почки), где для этого существует ряд ферментных систем; 2) молекулы гормона после взаимодействия с рецепторами подвергаются расщеплению внутри самой клетки-мишени,

находясь в комплексе с рецептором или после отщепления от него, распад происходит в лизосомах. Время полувыведения ($T_{1/2}$) гормонов из крови колеблется от 4 суток (тироксин) до часов (стероиды), нескольких минут (инсулин, вазопрессин, катехоламины) и секунд (нейромедиаторы и пептиды).

Системы обратной связи. Эндокринный контроль можно рассматривать как цепь регуляторных эффектов, в которой результат действия гормона прямо или косвенно влияет на элемент, определяющий содержание доступного гормона. Как правило, такое взаимодействие происходит по принципу отрицательной обратной связи и заключается в том, что при воздействии гормона на клетки органа-мишени их ответ, влияя на источник секреции гормона, вызывает ее подавление. Сигнал отрицательной обратной связи может иметь гуморальную или нервную природу. Крайне редко встречается положительная обратная связь, когда ответ клетки-мишени на действие гормона в свою очередь вызывает усиление секреции. В любом случае передача сигнала обратной связи на том или ином участке осуществляется химическим путем. В регуляторных эффектах нервной системы в качестве посредников участвуют нейромедиаторы. В тех случаях, когда посредниками в механизме обратной связи служат гормоны, контролируемый элемент должен содержать клетки, имеющие рецепторы этих гормонов; роль сигнала обратной связи выполняет концентрация самого гормона. В простейшем варианте обратной связи гормон регулирует скорость своей секреции посредством ауторецепторов. Более распространен другой вид цепи эндокринной регуляции, в которой гормон А стимулирует секрецию гормона Б, а гормон Б угнетает секрецию гормона А.

Для выработки гормонов в организме имеются ряд специальных органов-желез внутренней секреции.

Гипоталамус является интегративным центром взаимодействия высших отделов ЦНС и эндокринной системы. Эта интеграция базируется на способности определенных нервных клеток вырабатывать гуморальные факторы регуляции с чрезвычайно высокой биологической активностью. Эти вещества получили название нейрогормонов. Гормонам гипоталамуса принадлежит ключевая роль в системе гормональной регуляции в организме.

В нервных окончаниях клеток гипоталамуса (синаптосомы) вырабатываются низкомолекулярные пептиды — носители химической информации. При активации нервных клеток они высвобождаются из терминалей аксонов, которые находятся в близком соседстве

со специализированной сосудистой системой — воротной системой гипофиза, связывающей гипоталамус и гипофиз. По ней гормоны, выделяемые гипоталамическими нейронами, транспортируются в переднюю долю гипофиза, где они взаимодействуют со специфическими аденогипофизарными рецепторами плазматических мембран клеток гипофиза. Через систему аденилатциклазы и мембранных комплексов Са-АТФ и Mg-АТФ в гипофизарных секреторных клетках они изменяют количество ионов Са²⁺ и молекул цАМФ (вторичные посредники), которые через изменение активности соответствующих протеинкиназ регулируют синтез и высвобождение готового гипофизарного гормона. Если они вызывают высвобождение гипофизарного гормона, то тогда их называют *рилизинг-факторами (либеринами)*, а если угнетение его секреции, то тогда их называют *ингибирующими факторами (статинами)*. Известно 7 либеринов (кортиколиберин, тиреолиберин, гонадолиберин, фоллилиберин, соматолиберин, пролактолиберин, меланолиберин) и 3 статина (соматостатин, пролактостатин, меланостатин). Так, например, регуляция продукции соматотропного гормона (СТГ) осуществляется за счет гормонов гипоталамуса: соматолиберина (активация) и соматостатина (торможение). Образование рилизинг-гормонов и ингибирующих гормонов регулируется по принципу обратной связи и зависит от концентрации гипофизарных гормонов или результата их действия. Не все гормоны гипоталамуса строго специфичны в отношении какого-либо одного гипофизарного гормона. Так, тиреолиберин, помимо тиреотропного гормона (ТТГ), способен освобождать пролактин.

В гипоталамусе имеются две группы очень крупных нервных клеток, образующих супраоптическое и паравентрикулярное ядра. Аксоны образующих эти ядра нейронов проходят по ножке гипофиза в турецкое седло и образуют здесь заднюю долю гипофиза. В расширенных терминалях этих аксонов хранятся два гормона — окситоцин и антидиуретический гормон (АДГ), или вазопрессин, откуда они и высвобождаются в общую систему кровообращения.

Гипофиз часто называют нижним придатком мозга. Это непарное образование, заключенное в плотную соединительнотканную оболочку, располагается в турецком седле. Гипофиз непосредственно связан с серым бугром, расположенным на нижней стенке 3-го желудочка. Гипофиз — сложный орган, состоящий из трех совершенно разных частей. *Задняя доля* гипофиза (нейрогипофиз) образована окончаниями аксонов нервных клеток, тела которых находятся в гипоталамусе. *Передняя доля* гипофиза (аденогипофиз) представляет собой скопление клеток, секретирующих

гормоны. Передняя и задняя доли разделены тонким слоем клеток, образующих *промежуточную долю*.

Иннервируется гипофиз следующим образом. Промежуточная доля иннервируется нервами, идущими из гипоталамуса. К аденогипофизу по стенкам подходящих к ней сосудов направляются нервные волокна от внутреннего сонного сплетения (от верхнего шейного узла симпатического ствола), к задней доле следуют нервные волокна от ядер гипоталамуса и ядер, расположенных в области над зрительным перекрестом. В кровоснабжении гипофиза принимают участие анастомозирующие между собой верхние и нижние гипофизарные артерии, которые отходят от внутренней сонной артерии. Не разветвляясь в передней доле, эти сосуды следуют в нейрогипофиз, где уже ветвятся до капилляров. Венозные колена капилляров нейрогипофиза, сливаясь друг с другом, образуют венулы, а последние переходят в порталные вены гипофиза. Эти вены вступают в аденогипофиз, где распадаются на тонкие веточки, продолжающиеся в сеть синусоидальных капилляров. Таким образом, приносящими сосудами главной передней части аденогипофиза являются не артерии, а порталные вены гипофиза. Отток от него венозной крови происходит в пещеристые и межпещеристые синусы твердой мозговой оболочки.

Гормоны задней доли гипофиза.

Вазопрессин (антидиуретический гормон — АДГ), как и окситоцин, синтезируется рибосомальным путем в гипоталамусе. После образования комплекса со специальными белками—транспортерами (нейрофизин I, II, III), они транспортируются по аксонам в заднюю долю гипофиза, где и хранятся в составе комплекса. В физиологических условиях клетками-мишенями для АДГ служит эпителий собирательных трубочек и выводные протоки почки. Под действием АДГ возрастает реабсорбция воды. АДГ через взаимодействие с рецепторами эпителия собирательных трубочек запускает синтез специального клеточного белка аквапорина 2 (апикальная мембрана) и аквапорина 4 (базолатеральная мембрана), встраивание которых соответственно в апикальную и базолатеральную мембраны клетки увеличивает ее проницаемость для воды. Вода перемещается из канальца в интерстиций по осмотическому градиенту. Таким образом, в условиях гиперосмолярности крови АДГ обеспечивает минимальную потерю воды (контроль осмотического давления плазмы крови и водного баланса организма). При введении больших количеств АДГ происходит выраженное сужение артерий и в результате этого повышается кровяное давление (вазопрессорное действие гормона).

Окситоцин — клетками-мишенями служат миоэпителий и миоэпителиальные клетки молочных желез. Окситоцин вызывает сокращение миоэпителиальных клеток, располагающихся вокруг альвеол железы (рефлекс выделения молока), а также приводит к сокращениям миометрия, проталкивающим плод по направлению к шейке матки.

Гормоны аденогипофиза.

В передней доле гипофиза синтезируется ряд гормонов белковой и пептидной природы, оказывающих регуляторный эффект на различные физиологические процессы в организме. Эти гормоны называют тропными (тропины), так как они стимулируют выработку ряда других гормонов эндокринной системы.

Пролактин (лютеотропный гормон) — крупный белок, секретируется ацидофильными клетками передней доли гипофиза. Пролактолиберин и тиреолиберин стимулирует его секрецию, пролактостатин — подавляет. Пролактин стимулирует развитие железистой ткани молочных желез и образование молока, формирование материнского инстинкта, стимулирует также рост внутренних органов, у женщин участвует в регуляции менструального цикла (развитие желтого тела и секреция прогестерона с одновременным угнетением продукции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов), через предупреждение избыточного выведения ионов Na и воды участвует в поддержании осмотического гомеостаза.

Тиреотропин (ТТГ — тиреотропный гормон) секретируется базофильными клетками аденогипофиза и является сложным гликопротеином. Синтез и секреция стимулируется тиреолиберинном, тормозится — соматостатином. Клетки-мишени — тироциты щитовидной железы (влияние осуществляется через систему аденилатциклазы). ТТГ контролирует развитие (стимулирует дифференцировку эпителиальных клеток) и функцию щитовидной железы.

Соматотропин (СТГ — соматотропный гормон) синтезируется в ацидофильных клетках аденогипофиза. СТГ обладает широким спектром физиологического действия. Он влияет на все клетки организма, регулируя интенсивность углеводного, липидного, минерального, но главное белкового обмена (стимулирует синтез белка, ДНК, РНК).

Основной биологический эффект СТГ, регуляция процессов роста тканей, реализуется через специальные белковые факторы, которые продуцируются в костной ткани, печени и почках. Их называют соматомединами: А, В, С — инсулиноподобные факторы роста (на 40% идентичны инсулину). Хотя влияние соматомединов сходно с эффектами

инсулина (потому их и называют инсулиноподобными факторами роста), но клеточные рецепторы к ним отличаются от инсулиновых. Соматомедины, предположительно, являются аутокринными регуляторами пролиферации клеток. Основное действие — стимуляция роста хрящевой ткани, коллагена, синтеза ДНК и РНК. Эффекты СТГ в основном опосредуются через соматомедин С (инсулиноподобный фактор роста I). Соматомедин А (инсулиноподобный фактор роста II) — модулятор роста и дифференцировки мышечной ткани. Кроме соматотропного эффекта, сам СТГ стимулирует транспорт АМК через мембраны клеток, синтез гликогена, мобилизацию и распад жиров и глюкозы в тканях. Но при длительной и чрезмерной секреции эффекты СТГ приобретают контринсулярный характер. Так, усиливая синтез многих белковых гормонов, СТГ в перспективе стимулирует синтез глюкагона, который активирует распад гликогена, гипергликемию и угнетает утилизацию глюкозы в тканях. Повышенное образование глюкагона могло бы быть уравновешено повышенным синтезом и секрецией инсулина, но увеличение его выделения островками Лангерганса полностью перекрывается (также под влиянием СТГ) повышенной выработкой инсулиназы печени, которая разрушает инсулин и подавляет его эффекты в тканях. Это в конечном итоге и придает длительной секреции СТГ контринсулярные черты (механизм развития гипофизарного диабета).

Гонадотропины (ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ЛГ — лютеинизирующий гормон) являются сложными гликопротеинами. Они регулируют стероидогенез и гаметогенез в половых железах.

Клетками-мишенями для *ФСГ* являются фолликулярные клетки яичников (у женщин) и клетки Сертоли (у мужчин). Основное действие — стимуляция роста и созревания фолликула у женщин и сперматогенеза у мужчин.

Клетками-мишенями для *ЛГ* являются фолликулы — желтое тело (у женщин) и клетки Лейдига (у мужчин). Основное действие — стимуляция секреции эстрогенов, процесса овуляции и развития желтого тела (продукции прогестерона) у женщин и стимуляция образования андрогенов (тестостерона) и развития интерстициальной ткани у мужчин.

Кортикотропин (АКТГ — адренотропный гормон) вырабатывается базофильными клетками аденогипофиза из общего прогормона — проопиомеланокортина. Основное действие — стимуляция синтеза и секреции гормонов коры надпочечников — глюкокортикостероидов. Обладает жиромобилизующей и меланостимулирующей активностью. АКТГ, взаимодействуя

с рецепторами клеточной мембраны, активизирует аденилатциклазную-цАМФ-протеинкиназную систему, осуществляющую активацию холинэстеразы, которая, в свою очередь, превращает эфиры холестерина в свободный холестерин. Последний, поступая в митохондрии клеток надпочечников, под действием митохондриальных ферментов превращается в кортикостероиды.

Липотропин (липотропный гормон) образуется базофильными клетками аденогипофиза из общего предшественника (прогормона), названного проопиомеланокортином, секреция которого регулируется кортиколиберином гипоталамуса. Проопиокортин расщепляется на две части. Одна часть служит источником АКТГ и МСГ, а вторая — источником образования β -липотропина. Само это вещество не обладает гормональной активностью, но при его ограниченном протеолизе образуются продукты (γ -ЛТГ), которые могут индуцировать следующие эффекты: мобилизация жира из депо (активация липолиза через активацию триацилглицерол-липазы), активизация утилизации глюкозы тканями. Кроме того, из β -липотропина образуются пептидные гормоны: энкефалины и эндорфины, которые способны снимать болевые ощущения.

Меланоцитстимулирующий гормон (МСГ, или интермедин) синтезируется промежуточной долей гипофиза из проопиомеланокортина. Физиологическая роль этого гормона заключается в стимуляции меланиногенеза и пролиферации пигментных клеток (меланоцитов).

Щитовидная железа — эндокринная железа, расположенная в передней области шеи на уровне гортани и верхнего отдела трахеи, состоит из двух долей, соединенных перешейком. Часто имеется добавочная доля, связанная с перешейком или с левой долей и направленная по срединной линии гортани вверх. Структурной единицей железы является *фолликул* — округлый замкнутый пузырек, заполненный гомогенной массой — коллоидом. Стенки фолликулов выстланы секреторным эпителием. В паренхиме железы различают три вида клеток: А, В и С, отличающихся друг от друга в структурном и функциональном отношении. Основную массу клеток железы составляют *тироциты* (фолликулярные или А-клетки), вырабатывающие тиреоидные гормоны: *тироксин* и *трийодтиронин*. В-клетки крупнее тироцитов, в их цитоплазме находятся биогенные амины, в том числе серотонин. С возрастом количество их увеличивается. Парафолликулярные (С) клетки синтезируют гормон *кальцитонин*, эти клетки никогда не контактируют с коллоидом.

Кровоснабжение щитовидной железы осуществляется весьма большим

количеством артериальных, венозных и лимфатических сосудов. Артерии паренхимы железы анастомозируют с сосудами соседних органов. От наружных сонных артерий отходят верхние тиреоидные артерии, нижние тиреоидные артерии — от тироцервикального ствола, иногда присоединяется собственная артерия от брахиоцефалического ствола или дуги аорты. Верхние тиреоидные вены впадают в яремные вены или в лицевые, нижние — в брахиоцефальные вены. Лимфатические сосуды большей своей частью следуют по ходу артерий и впадают в трахеальные, глубокие шейные и средостенные лимфатические узлы.

Иннервацию щитовидная железа получает от шейных узлов симпатических стволов (щитовидные нервы), участвующих в образовании сплетений вокруг сосудов, подходящих к железе; от шейной части блуждающих нервов (верхние гортанные нервы, возвратные гортанные нервы).

Под действием рилизинг-гормона гипоталамуса тиреолиберина (ТРГ) гипофиз секретирует ТТГ, который, действуя на щитовидную железу, стимулирует синтез и секрецию тироцитами гормонов *тироксина (Т4)* и *трийодтиронина (Т3)*. Регуляция секреции построена по принципу отрицательной обратной связи (концентрация самих тиреоидных гормонов), которая проявляется преимущественно на уровне гипофиза. Образование ТРГ и ТТГ угнетается дофаминергическими, а стимулируется норадренергическими (через альфа-рецепторы) нейронами. Тиреолиберин (ТРГ) вырабатывается при внешнем охлаждении и возбуждении гипоталамических термoneйронов (при этом содержание тиреоидных гормонов в крови может быть достаточно высоким). Кроме ТТГ, секреция тиреоидных гормонов активизируется непосредственно симпатическими импульсами, хотя и не столь интенсивно, как тиреотропином (модулируют чувствительность к ТТГ). Хроническая недостаточность йода приводит к уменьшению синтеза и секреции тиреоидных гормонов. Но избыток йода может также индуцировать уменьшение секреции тиреоидных гормонов (снижение чувствительности к ТТГ). На активность железы оказывают стимулирующее влияние богатая белками пища, темнота, морской климат, беременность, роды, лактация; противоположное действие вызывают углеводная пища, высокая температура, яркий свет, горный климат.

Поступающий с пищей йод поглощается из крови клетками щитовидной железы, в которых синтезируется тиреоглобулин, содержащий множество остатков тирозина. Йод находится именно в тирозиновые остатки. В конечном счете Т3 и Т4 высвобождаются из клетки в составе молекулы тиреоглобулина и попадают в фолликулы щитовидной железы,

где и хранятся. Для выделения тиреоидных гормонов коллоид, образованный тиреоглобулином, захватывается клетками железы, где тиреоглобулин расщепляется с образованием свободных молекул тироксина и трийодтиронина, которые диффундируют в кровь. Биологически более активным гормоном является трийодтиронин, тироксин малоактивен. Практически весь содержащийся в крови Т4 имеет тиреоидное происхождение. В то же время большая часть содержащегося в крови Т3 образуется в результате деиодирования Т4 в периферических тканях печени, почек, мышцах, в том числе и в клетках-мишенях. Поскольку Т3 значительно мощнее Т4, то последний можно считать циркулирующим прогормоном.

Мишенями тиреоидных гормонов являются в первую очередь рецепторы цитоплазматических мембран, ответственные за транспорт аминокислот (АМК) через клеточные мембраны. Через посредство имеющихся в цитоплазме и митохондриях рецепторов к трийодтиронину инициируются их морфологические изменения (резкое набухание). Возможно, Т3 влияет на скорость окислительного фосфорилирования посредством активации транслоказы адениновых нуклеотидов (фермента, транспортирующего АДФ внутрь митохондрий). Долговременные эффекты воздействия тиреоидных гормонов на функции митохондрий выражаются в повышении скорости образования специфических м-РНК и увеличении в связи с этим количества окислительных ферментов. В ядрах, чувствительных к тиреоидным гормонам клеток, были обнаружены рецепторы с высоким сродством к Т3. В связи с этим основной механизм действия тиреоидных гормонов — стимуляция транскрипции специфических генов и индукция синтеза присущих каждой клетке белков. Именно этот механизм обеспечивает адекватную активность таких ферментов, как Na-K-АТФаза (фермент, выполняющий работу, направленную на сохранение высокой концентрации ионов K^+ и низкой концентрации ионов Na^+ внутри клетки), НАДФ-малатдегидрогеназа (цитозольный фермент, выполняющий функцию генератора НАДФ-Н для процессов липогенеза).

Таким образом, тиреоидные гормоны оказывают следующее влияние:

Метаболические эффекты:

— Повышение уровня окислительных процессов, поглощения кислорода тканями, основного обмена.

— Активация синтеза белка за счет повышения проницаемости мембран клеток для АМК и стимуляции генетического аппарата клетки.

— Липолитический эффект, окисление жирных кислот и, как

следствие, снижение их уровня в крови.

- Увеличение синтеза и экскреции холестерина с желчью.
- Активация гликогенолиза в печени, всасывания глюкозы в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), гипергликемия.
- Повышение потребления и окисления глюкозы клетками.
- Стимуляция секреции инсулина за счет гипергликемии и одновременно активация инсулиназы печени, разрушающей инсулин.

Физиологические эффекты:

- Обеспечение процессов роста, развития и дифференцировки тканей (особенно ЦНС), регенерации тканей (влияние на адекватную секрецию соматотропного гормона и действие соматомединов).
- Повышение теплообразования и температуры тела.
- Повышение возбудимости ЦНС и активация психических процессов.
- Проявление симпатических эффектов за счет повышения чувствительности адренорецепторов и подавления ферментов (МАО), которые разрушают норадреналин.
- Защитное влияние по отношению к стрессорным повреждениям миокарда и язвообразованию.
- Увеличение почечного кровотока, клубочковой фильтрации и диуреза.
- Регуляция репродуктивной и половой жизни (способствуют синтезу СТГ, ФСГ, ЛГ).
- Увеличение силы и скорости мышечных сокращений.

В метаболизме тиреоидных гормонов важную роль играет печень, где происходит деиодирование и дальнейшая деграция тиреоидных гормонов, связывание их с глюкуроновой и серной кислотами и экскреция с желчью. Тот же процесс происходит в почках. В дальнейшем деиодированные производные выделяются с мочой в виде глюкуроновых кислот.

Паращитовидные железы — две пары эпителиальных желез, расположенных на поверхности щитовидной железы. Кровоснабжение и иннервацию они получают совместно со щитовидной железой. Продуцируют *паратгормон*. Клетки-мишени расположены в костях, кишечнике и почках. Основное действие — поддержание уровня кальция в крови. Активируя через рецепторы остеокласты, вызывающие резорбцию костей, повышает выход кальция и фосфата в кровь. В энтероцитах совместно с витамином Д₃ паратгормон активизирует синтез

кальцийтранспортирующего белка, облегчающего всасывание кальция в кишечнике. Действуя на эпителий почечных канальцев, паратгормон повышает реабсорбцию кальция из первичной мочи, способствуя повышению его уровня в крови. Регуляция секреции паратгормона осуществляется по принципу обратной связи: если уровень кальция в крови ниже, чем 2,25ммоль/л, то продукция гормона будет возрастать, и наоборот.

Поджелудочная железа. Внутрисекреторной частью поджелудочной железы являются панкреатические *островки (Лангерганса)* — скопления клеток, расположенные в экзокринной части железы. Островки составляют около 1,5% объема железы. Они состоят из эпителиальных клеток, окруженных соединительной тканью, содержащей густую сеть кровеносных капилляров синусоидного типа. Клетки островков неоднородны. Различают четыре их вида. Преобладают бета-клетки, продуцирующие гормон инсулин. Альфа-клетки вырабатывают второй панкреатический гормон *глюкагон*. В островках также в небольших количествах находятся не содержащие секреторных гранул гамма- и дельта-клетки, вырабатывающие *панкреатический гастрин и соматостатин*.

Головку поджелудочной железы кровоснабжают главным образом артерии от общей печеночной артерии, они анастомозируют между собой. Селезеночная артерия кровоснабжает тело и хвост железы. Венозная кровь от поджелудочной железы оттекает в систему воротной вены. Лимфатические сосуды направляются в чревные, поджелудочные, селезеночные и другие лимфоузлы. Иннервируют поджелудочную железу чревное, печеночное, селезеночное сплетения, посылая нервные стволы, частично окружающие сосуды поджелудочной железы, частично идущие вне сосудов; кроме того, ряд стволиков, иннервирующих желудок и двенадцатиперстную кишку, также посылают ветви к поджелудочной железе. Иннервация ацинозной и островковой тканей поджелудочной железы осуществляется идущими по сосудам нервами и специальными секреторными симпатическим нервами вегетативной нервной системы. Из узкопетлистых сплетений сосудистых нервов отходят тонкие веточки, образующие сетки вокруг лангергансовых островков. Все клетки имеют симпатическую и парасимпатическую иннервацию. Например, в альфа-клетках норадреналин через β -адренорецепторы стимулирует секрецию глюкагона, а в бета-клетках (α -адренорецепторы) он подавляет секрецию инсулина. В поджелудочной железе обнаруживаются также нервные ганглии и имеются свои нервные автономные клетки, иннервирующие секреторные клетки (нейроинсулярные комплексы).

Для нормального функционирования островковых клеток необходим нормальный уровень тиреоидных и половых гормонов, а также кортикостероидов.

Уровень сахара в крови контролируют инсулин, глюкагон, соматостатин.

Инсулин — мишенями являются все клетки тканей, кроме нервных клеток. Основное действие — увеличение поглощения клетками глюкозы. Инсулин стимулирует синтез белков, гликогена и жиров (тормозит эффекты контринсулярных гормонов глюкагона, катехоламинов, АКТГ, кортизола, СТГ и соматостатина). Среди клеточных эффектов инсулина выделяют следующие: очень быстрые (несколько секунд) — активация Na-K-АТФ-азных насосов (гиперполяризация мембран, исключая гепатоциты), но подавление кальциевого насоса, и задержка в клетке ионов Ca^{2+} , повышение проницаемости для глюкозы (активация глюкорецепторов); быстрые эффекты (минуты) — активация ферментов анаболических и подавление активности катаболических внутриклеточных ферментов; медленные эффекты (часы) — повышенное поглощение АМК, активация синтеза РНК и белков—ферментов; очень медленные (сутки) — активация митоза и размножения клеток.

Соединяясь с рецепторами на поверхности клеток, инсулин активирует механизм транспорта глюкозы через мембрану (вызывает перемещение из цитоплазмы клетки к наружной мембране специального переносчика глюкозы), а также активирует ферментные системы этих клеток. Суммарный результат различных метаболических эффектов инсулина сводится к понижению концентрации глюкозы в крови. Секреция инсулина стимулируется высокой концентрацией в крови глюкозы и АМК, а угнетается адреналином. В клетках печени глюкоза под влиянием инсулина превращается в гликоген, и ее содержание в крови снижается. Инсулин ингибирует ферменты, расщепляющие гликоген, благодаря чему высокий уровень инсулина способствует консервации гликогена. За счет быстрого синтеза гликогена и подавления гликогенолиза концентрация глюкозы в крови, повышающаяся после приема пищи, быстро возвращается к нормальному уровню. Когда клеткам тканей требуется энергия в промежутках между приемами пищи, гликоген опять превращается в глюкозу. При нормальном питании около 60% потребляемой глюкозы временно под действием инсулина превращается в гликоген.

Печень может запастись под действием инсулина лишь ограниченное количество гликогена. Излишки поступившей в печень глюкозы

превращаются в жир. Это также является результатом прямого действия инсулина, а образующиеся при этом жирные кислоты (ЖК) транспортируются кровью в жировую ткань, где они и хранятся. Кроме того инсулин ингибирует чувствительную к гормонам липазу (фермент расщепления жиров).

Инсулин обеспечивает активный транспорт в клетку многих, хотя и не всех, аминокислот (АМК). Повышение концентрации АМК в клетках после приема пищи приводит к стимуляции синтеза белка на рибосомах. Инсулин стимулирует синтез белка косвенным путем, повышая скорость транскрипции ДНК в ядре и тем самым образование РНК. В сумме все эти эффекты инсулина способствуют синтезу белка.

Глюкагон. Основной орган-мишень глюкагона — печень, главное депо гликогена. Основное действие — антагонист инсулина. Секретируемый альфа-клетками, действуя паракринным путем на бета-клетки, он угнетает секрецию инсулина. Глюкагон стимулирует расщепление гликогена в печени (гликогенолиз), обеспечивая, таким образом, быстрое повышение концентрации глюкозы в крови при чрезмерном ее падении. При хронической гипогликемии продолжительное воздействие глюкагона может привести к истощению запасов гликогена в печени, но глюконеогенез в ней, тем не менее, будет продолжаться, так как под действием глюкагона клетки печени более активно поглощают АМК из крови, а они в свою очередь используются для синтеза глюкозы. Секреция глюкагона подавляется высокой концентрацией глюкозы в крови и стимулируется ее падением. АМК оказывают противоположное действие.

Соматостатин — паракринным путем угнетает секрецию инсулина бета-клетками и глюкагона альфа-клетками. Угнетает также моторно-секреторную активность ЖКТ. Таким образом, основное действие направлено на подавление пищеварительной активности, и, следовательно, на предотвращение колебаний уровня сахара в крови. Секреция соматостатина стимулируется высоким уровнем глюкозы, АМК и ЖК, а также гормонами ЖКТ.

Надпочечники. Парная железа, в которой выделяют мозговой и корковый отдел. В мозговом слое надпочечников выделяют светлые и темные хромоаффинные клетки, имеющие эмбриональное сродство к нервным клеткам. Первые секретируют адреналин, вторые — норадреналин. На долю адреналина приходится 90% всех секретируемых катехоламинов. Помимо катехоламинов, клетки мозгового слоя надпочечников вырабатывают пептиды, выполняющие регуляторную функцию в ЦНС и ЖКТ (вещество P, интерстициальный вазоактивный

полипептид, соматостатин, β -энкефалин и холецистокининподобные вещества). В коре надпочечников выделяют три зоны клеток: наружная — клубочковая (гломерулярная) секретирует минералкортикоиды, средняя — пучковая (фасцикулярная) секретирует глюкокортикоиды, внутренняя — сетчатая (ретикулярная) секретирует половые (андрогены и эстрогены) гормоны.

Кровоснабжение надпочечников осуществляется почечными артериями. Иннервация осуществляется за счет симпатических центров грудного отдела спинного мозга.

Норадреналин и адреналин — регуляция секреции норадреналина и адреналина осуществляется через симпатические преганглионарные волокна от задних ядер гипоталамуса через возбуждение симпатических центров грудного отдела.

Основным источником образования катехоламинов служит аминокислота тирозин (тирозин — ДОФА (диоксифенилаланин) — дофамин — норадреналин — адреналин). Метаболизм катехоламинов происходит с помощью фермента моноаминоксидазы (МАО), осуществляющей дезаминирование внеклеточно в плазме, и фермента катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ). Выделяемые в кровь адреналин и норадреналин разрушаются очень быстро — время их полувыведения составляет 30 секунд.

Клетки-мишени — все клетки организма (жидкая симпатическая нервная система), через взаимодействие с α и β -рецепторами клеток. Основное действие — стимуляция всех видов деятельности. Несмотря на схожесть и синергизм оказываемого на клетки влияния норадреналина и адреналина, имеется в их действии и ряд существенных отличий. Норадреналин имеет большее сродство к α -адренорецепторам, через которые запускается фаза подготовки к усиленной деятельности клетки (фаза запуска). В эту фазу перехода от физиологического покоя к активной деятельности происходит глубокая перестройка всех ферментных систем клетки, например, повышается активность АТФ-азы, идет мобилизация пищевых и энергетических депо, усиливается распад (но не утилизация) АТФ и гликогена. Протекающие при этом реакции связаны с внутриклеточным поглощением энергии. Отсюда и наблюдаемые при изолированной стимуляции альфа-адренорецепторов эффекты — сужение сосудов, угнетение функциональной деятельности некоторых органов. Норадреналин является гормоном мобилизации.

Адреналин, принимая эстафету у норадреналина, через стимуляцию β -адренорецепторов, к которым он имеет большее сродство,

интенсифицирует и регулирует собственно деятельность отоблагодариленной норадреналином клетки. Этот процесс сопровождается активным экзотермическим использованием энергетических и пищевых субстратов внутри клетки. Поэтому наблюдаемые при стимуляции β -адренорецепторов феномены сопровождаются повышением уровня функционирования и интенсивности работы всех ферментных и эффекторных систем, например, усилением всех видов обмена, активной сосудистой дилатацией, увеличением силы сердечных сокращений, усилением моторики и секреции и т. д.

Следует сказать, что ввиду синергизма их действия на оба вида адренорецепторов, а также последовательной очередности включения, феномены воздействия норадреналина и адреналина и их изолированные эффекты разделять крайне затруднительно. Но нарушение последовательности их действия и взаимодействия, нарушение соотношения их силы воздействия приводят к серьезному нарушению жизнедеятельности клетки, ткани, органа, системы и всего организма в целом.

Альдостерон, основной представитель минералокортикоидов, секретируется в клубочковой зоне коры надпочечников. Он продуцируется под влиянием ангиотензина II, АКТГ и прямого воздействия концентрации ионов натрия и калия на секретирующие клетки из холестерина, проходя ряд последовательных стадий: холестерол — прогестерон — кортикостерон — альдостерон. Клетки-мишени — эпителий дистальных канальцев почек, в которых альдостерон активирует синтез белка-переносчика натрия. Основное действие — повышение в почечных канальцах реабсорбции натрия из первичной мочи и выведения калия. В процессе реабсорбции натрия пассивно возрастает и реабсорбция воды.

Кортизол — глюкокортикоид, продуцируемый пучковой зоной надпочечников, с наиболее сильным физиологическим эффектом. Клетки-мишени — все клетки организма. Основное действие — мобилизация энергетических ресурсов организма (стимуляция глюконеогенеза в печени, синтеза гликогена, гидролиза белков до АМК, липолиза, повышение глюкозы, лактата, перувата в крови, снижение поглощения и утилизации глюкозы периферическими тканями). Принимает участие в формировании стресса и повышении устойчивости организма (адаптогенный гормон), повышает возбудимость ЦНС, восприимчивость к раздражителям (вкусовым, звуковым, обонятельным...). Сенсibiliзирует вазомоторную систему к норадреналину, способствует увеличению почечного кровотока и фильтрации, снижению реабсорбцию воды. В то же время является

активным иммунодепрессантом (снижает продукцию лимфоцитов, антител), угнетает все компоненты воспалительной реакции (уменьшает проницаемость капилляров, тормозит экссудацию). Регуляция продукции глюкокортикоидов осуществляется за счет двух последовательно включающихся гормонов — кортиколиберина (гипоталамус) и АКТГ (аденогипофиз).

Эстрогены — женские половые гормоны, продуцируются в сетчатой зоне надпочечников и в яичниках. Метаболизм проходит в печени. Клетки-мишени — все клетки организма, но в большей степени клетки половых органов. Основное действие — стимулируют анаболическое развитие внутренних и наружных половых органов и признаков. Стимулируют процесс роста всех тканей организма, в частности, пролиферацию эндометрия. Повышает срастание эпифизов с метафизами (прекращение роста после начала менструаций), препятствуют развитию остеопороза. У мужчин угнетает сперматогенез и подавляет лактацию у женщин. Тормозит эритропоэз (у женщин эритроцитов меньше).

Гестагены. Прогестерон в фолликулярную фазу в основном синтезируется в коре надпочечников (немного), а в лютеиновую фазу — в высоких концентрациях в желтом теле из холестерина в процессе стероидогенеза (холестерин — прегненолон — прогестерон). Индуцирует секреторную фазу менструального цикла и тормозит сокращение гладкомышечных клеток (ГМК) матки, подготавливает эндометрий к имплантации оплодотворенного яйца (образование децидуальной оболочки), а также изменение эпителия и секрета влагалища (густой, вязкий, скудный). способствуют развитию ацинарной системы молочных желез. Прогестерон имеет выраженное антиальдостероновое действие (стимулирует натрийурез).

Андрогены — мужские половые гормоны, продуцируются сетчатой зоной коры надпочечников и в яичке (яичнике). Синтезируются при последовательном влиянии гонадолиберина (гипоталамус), ФСГ и ЛГ (гипофиз) из холестерина. Метаболизм происходит в печени. Клетки-мишени — все клетки организма, но в большей степени клетки половых органов. Основное действие — стимуляция анаболического развития внутренних и наружных половых органов и признаков. Стимулируют процесс роста всех тканей организма, в частности, скелета и скелетной мускулатуры. Особую роль играют в регуляции сперматогенеза.

Дополнительные эндокринные системы.

Эпифиз (пинеальное тело) — вырост крыши третьего желудочка

мозга. Секретирует гормон *мелатонин*, участвующий вместе с меланоцитстимулирующим гормоном (МСГ) средней доли гипофиза в обмене меланина, повышая активность меланофоров. Под их влиянием из тирозина в присутствии тирозиназы образуется меланин, который под воздействием солнечного света меняет свое состояние, давая эффект загара. Иногда эпифиз называют биологическими часами. Секреция мелатонина подчинена четкому суточному ритму: ночью продуцируется 70% от всего суточного количества. За счет этого мелатонин обеспечивает регуляцию биоритмов эндокринной функции и метаболизма для приспособления их к разным условиям освещенности. Мелатонин тормозит секрецию гонадотропинов как на уровне гипоталамуса (торможение выделения гоналолиберинов), так и на уровне аденогипофиза. При этом снижается секреция и других гормонов аденогипофиза: кортикотропина, тиреотропина, соматотропина. При введении его в кровь вызывает сон (временная адаптация). Синтез и секреции зависят от освещенности: избыток света тормозит его образование. Рецепторами регуляторного пути являются рецепторы сетчатки глаза.

Липотропины (бета и гамма) — полипептиды, секретируемые гипофизом и тканью мозга, обладают эффектом МСГ, из них образуются *эндогенные опиоиды (энкефалины и эндорфины)*.

Тимус расположен за грудиной, вырабатывает ряд пептидов, участвующих в механизмах иммунологической защиты.

Почки. В конце восходящего колена петли Генле, контактирующего с клубочком, группой высоких эпителиальных клеток (плотное пятно) секретируется фермент (пептидаза) **ренин**, который, расщепляя плазменный белок ангиотензиноген, превращает его последовательно в *ангиотензин I* и *ангиотензин II*. Последний является самым мощным сосудосуживающим веществом в организме.

III. НЕРВНАЯ СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ

Традиционно по анатомо-морфологическому признаку нервную систему подразделяют на:

1.Центральную нервную систему (ЦНС), которая представлена головным и спинным мозгом:

А) головной мозг — регулирует взаимоотношения организма с окружающей средой, регулирует функции и управляет поведенческими реакциями;

Б) спинной мозг — реализует соматические и вегетативные рефлексы.

2.Периферическую (соматовегетативную) нервную систему —

представлена нейроганглионарными образованиями, лежащими за пределами ЦНС.

По морфофункциональному принципу НС условно подразделяют на соматическую и вегетативную нервную системы:

1. *Соматическая нервная система* — понятие, введенное для определения системы восприятия внешних раздражителей и организации двигательных реакций, осуществляемых скелетной мускулатурой. Нервные образования соматической нервной системы в виде чувствительных и эффекторных нейронов лежат в различных отделах ЦНС (головной и спинной мозг). Соматическая нервная система имеет ярко выраженное сегментарное строение (сегмент — участок тела в поперечном сечении, иннервируемый каждой парой спинномозговых корешков). Нейромедиатором (передатчиком нервного сигнала) в соматической системе служит ацетилхолин.

2. *Вегетативная нервная система (ВНС)* — иннервирует гладкую мускулатуру, соединительные ткани внутренних органов, кровеносных и лимфатических сосудов, кожу, и железы внутренней секреции. Регулирует вегетативные функции внутренних органов: кровоснабжение и трофику всех тканей организма.

1. *Центральная нервная система (ЦНС)* — это совокупность нервных образований спинного и головного мозга, обеспечивающих восприятие, обработку, передачу, хранение и воспроизведение информации с целью адекватного взаимодействия организма с изменяющейся окружающей средой, организации оптимального функционирования органов, систем и организма в целом. ЦНС человека представлена спинным, продолговатым мозгом, мостом, средним, промежуточным мозгом, мозжечком, базальными ганглиями и корой головного мозга. Каждая из этих структур имеет морфологическую и функциональную специфику. Но, наряду с этим, у всех структур нервной системы есть ряд общих свойств и функций.

Во-первых, нейронное строение, электрическая или химическая синаптическая связь между нейронами, образование локальных сетей из нейронов, реализующих специфическую функцию, множественность прямых и обратных связей между структурами.

Во-вторых, способность нейронов всех структур к восприятию, обработке, передаче, хранению информации; преобладание числа входов для ввода информации над числом выходов для вывода информации; способность к параллельной обработке разной информации.

В-третьих; способность к саморегуляции; функционирование на основе рефлексорного доминантного принципа.

Структурной и функциональной единицей нервной системы является нервная клетка — *нейрон*. Это специализированные клетки, способные принимать, обрабатывать, кодировать, передавать и хранить информацию, реагировать на раздражения, устанавливать контакты с другими нейронами, клетками органов. Уникальными особенностями нейрона являются способность генерировать электрические разряды и наличие специализированных окончаний — синапсов, служащих для передачи информации. Функционально нейроны делят на три типа: *афферентные, промежуточные и эфферентные*. Первые выполняют функции получения и передачи информации в вышележащие структуры ЦНС, вторые обеспечивают взаимодействие между нейронами одной структуры, третьи за счет длинного аксона передают информацию в нижележащие структуры ЦНС, в нервные узлы, лежащие за ее пределами и в органы организма.

Глия — структура ЦНС, образованная специализированными клетками различной формы, которые заполняют пространства между нейронами или капиллярами, составляя 90% объема мозга. С возрастом число нейронов в мозгу уменьшается, а число глиальных клеток увеличивается. Различают следующие виды глии: *астроглия, олигодендроциты, микроглия*. Астроглия служит опорой нейронов, обеспечивает репаративные процессы нервных стволов, изолирует нервное волокно, участвует в метаболизме нейронов. Олигодендроциты участвуют в миелинизации аксонов, в метаболизме нейронов. Микроглиальные клетки способны к фагоцитозу. Одной из особенностей глиальных клеток является их способность к изменению своего размера. Средняя частота ритмических изменений варьирует от 2 до 20 в час. При этом отростки клеток набухают, но не укорачиваются. Физиологическая роль «пульсации» глиальных клеток состоит в проталкивании аксоплазмы нейрона и влиянии на ток жидкости в межклеточном пространстве.

Физиологические процессы в нервной системе во многом зависят от миелинизации волокон нервных клеток. В ЦНС миелинизация обеспечивается олигодендроцитом, а в периферической — шванновскими клетками.

Спинальный мозг. Характерной чертой его организации является периодичность его структуры в форме *сегментов*. Морфологических границ между сегментами спинного мозга не существует, поэтому деление на сегменты является функциональным и определяется зоной распределения в сегменте волокон заднего чувствительного (афферентного) корешка и зоной клеток, которые образуют выход передних двигательных (эфферентных) корешков. Каждый сегмент иннервирует через свои корешки

3 метамера тела. В итоге перекрытия нервных волокон каждый метамер тела иннервируется тремя сегментами.

Функционально нейроны спинного мозга делятся на *мотонейроны*, *интернейроны*, *нейроны симпатической и парасимпатической системы*. Аксоны мотонейрона иннервируют до сотен мышечных волокон, образуя моторную единицу. Чем более дифференцированные, точные движения выполняет мышца, тем меньше волокон иннервирует один нерв, т. е. количественно меньше мотонейронная единица.

Функция *интернейронов* состоит в организации связей между структурами спинного мозга, в обеспечении влияния восходящих и нисходящих путей на клетки отдельных сегментов спинного мозга. Функцией интернейронов является и торможение активности нейронов с сохранением направленности пути возбуждения. Возбуждение интернейронов моторных клеток оказывает тормозящее влияние на мышцы антагонисты.

Нейроны симпатической системы расположены в боковых рогах грудного отдела спинного мозга. Нейроны парасимпатической системы локализуются в сакральном отделе спинного мозга.

Функциональное разнообразие нейронов спинного мозга, наличие в нем афферентных нейронов, интернейронов, моторных и нейронов вегетативной системы, а также многочисленных прямых и обратных, сегментарных и межсегментарных связей со структурами головного мозга, создает условия для рефлекторной деятельности спинного мозга и позволяет реализовывать все двигательные, вегетативные (органные), терморегуляторные, сосудистые, метаболические и другие рефлексы.

Рефлекторные реакции спинного мозга зависят от силы раздражения, площади раздражаемой *рефлексогенной зоны*, скорости проведения по афферентным и эфферентным волокнам и, наконец, от влияния со стороны головного мозга.

Собственная рефлекторная деятельность спинного мозга осуществляется сегментарными рефлекторными дугами. Из рецептивного поля рефлекса информация о раздражителе по чувствительному волокну нейрона достигает спинального ганглия. Затем по центральному волокну этого же нейрона через задний корешок идет прямо к мотонейрону переднего рога, аксон которого подходит к мышце. Это самый простой пример моносинаптической рефлекторной дуги, которая имеет один синапс между афферентным нейроном спинального ганглия и мотонейроном переднего рога. Моносинаптические рефлексы возникают только при раздражении рецепторов окончаний мышечных веретен. Другие

спинальные рефлексы реализуются с участием интернейронов заднего рога и других вышележащих отделов ЦНС. В итоге возникают сложные полисинаптические рефлекторные дуги.

Продолговатый мозг. Отдел ствола головного мозга расположенный между варолиевым мостом и спинным мозгом. В продолговатом мозге находятся *ядра* (скопление нейронов) черепно-мозговых нервов вкусовых и слуховых рецепторов, органов равновесия и внутренних органов. Здесь расположены эфферентные ядра внутренних органов, сосудов, мышц языка и гортани. Некоторые ядра ретикулярной формации продолговатого мозга участвуют в механизмах дыхания и кровообращения.

Средний мозг. Часть головного мозга между варолиевым мостом и промежуточным мозгом. Состоит из четверохолмия и ножек мозга. Здесь расположены эфферентные пути от больших полушарий, а также глазодвигательные центры, ядра тонуса скелетной мускулатуры.

Промежуточный мозг. Часть ствола мозга, включающая в себя зрительные бугры (*таламус*), забугорную область (*метаталамус*), подбугорную область (*гипоталамус*), надбугорную (*эпиталамус*). В промежуточном мозге находятся центры вегетативной нервной системы.

Мозжечок. Часть ствола головного мозга (заднего мозга), состоящего из червя и полушарий. Играет ведущую роль в поддержании равновесия тела и координации движений.

Базальные ганглии — это структуры переднего мозга, хвостатое ядро, скорлупа чечевицеобразного тела или просто скорлупа, бледный шар, субталамическое ядро, функционально к ним относят также черную субстанцию среднего мозга. Считается, что базальные ганглии служат в качестве системы, уточняющей программу выполнения сложных движений.

Кора головного мозга является высшим отделом ЦНС, обеспечивающим на основе врожденных и приобретенных в онтогенезе функций наиболее совершенную организацию поведения организма.

Кора головного мозга имеет ряд морфофункциональных особенностей:

а) многослойность расположения нейронов и модульный принцип организации;

б) соматотопическая локализация рецепторных систем и экранность (распределение внешней рецепции на плоскости нейронального поля коркового конца анализатора);

в) зависимость уровня активности от влияния подкорковых структур и ретикулярной формации и наличие представительства всех функций

нижележащих структур ЦНС;

г) цитоархитектоническое распределение на поля и наличие в специфических проекционных сенсорных и моторных системах коры вторичных и третичных полей с превалированием ассоциативных областей коры (наличие специализированных ассоциативных областей коры);

д) динамическая локализация функций, выражающаяся в возможности компенсаций функций утраченных структур коры (перекрытие в коре зон соседних периферических рецептивных полей, способность к иррадиации);

е) возможность длительного сохранения следов раздражения и реципрокная функциональная взаимосвязь возбудимых и тормозных состояний коры (наличие специфической электрической активности).

Значительное место в клеточном составе коры занимают пирамидные нейроны. Пирамидные нейроны имеют разную величину, их дендриты несут большое количество шипиков; аксон, как правило, идет через белое вещество в другие зоны коры или в другие структуры ЦНС. Звездчатые клетки имеют короткие дендриты и короткий аксон, обеспечивающий связи нейронов самой коры. Веретенообразные нейроны обеспечивают вертикальные или горизонтальные взаимосвязи нейронов.

Особенностью коры головного мозга является ее способность длительно сохранять следы возбуждения. В спинном мозге после раздражения следовые процессы сохраняются секунды; в подкорково-стволовых отделах — в форме сложных двигательных-координаторных актов, доминантных установок, эмоциональных состояний эти процессы длятся часами; в коре мозга следовые процессы могут сохраняться в течение всей жизни. Это свойство придает коре исключительное значение в механизмах переработки и хранения информации, накопления базы знаний.

Основные процессы, происходящие в ЦНС, а следовательно и в коре, реализуются двумя состояниями: возбуждения и торможения. Эти состояния всегда *реципрокны*. Они возникают, например, в пределах двигательного анализатора, что наблюдается всегда при движениях, они могут возникать и между разными анализаторами. Тормозное влияние одного анализатора на другие обеспечивает сужение, сосредоточенность внимания на одном процессе. Реципрокные отношения активности часто наблюдаются в соседних нейронах. Отношение между возбуждением и торможением в коре проявляется в форме так называемого *латерального торможения*. При латеральном торможении вокруг зоны возбуждения формируется зона заторможенных нейронов, и она, как правило, по протяженности в два раза больше зоны возбуждения. Латеральное

торможение обеспечивает контрастность восприятия, что, в свою очередь, позволяет идентифицировать воспринимаемый объект. Помимо латерального пространственного торможения, в коре после возбуждения всегда возникает торможение активности, и наоборот, после торможения — возбуждение (*последовательная индукция*). В тех случаях, когда торможение не в состоянии сдерживать возбудительный процесс в определенной зоне, возникает *иррадиация возбуждения* в коре. Иррадиация возбуждения в коре обеспечивает взаимоотношение состояний областей коры при организации условнорефлекторного и других форм поведения. Наряду с иррадиацией возбуждения, которое происходит за счет импульсной передачи активности, существует *иррадиация торможения* по коре. Механизм иррадиации торможения заключается в переводе нейронов в тормозное состояние, за счет торможения приходящих к ним аксонов, их синапсов.

Каждый нейрон имеет заряд мембраны, при активации нейрона этот заряд генерируется в форме импульсных разрядов, при торможении заряд мембраны чаще увеличивается, и возникает ее гиперполяризация. Глия мозга также имеет заряд мембран. Заряд мембраны нейронов и глии, его динамика, процессы, происходящие в синапсах, дендритах, аксонном холмике, в аксоне — все это постоянно изменяющиеся, разнообразные и разнонаправленные по знаку, по интенсивности, по скорости процессы. Их интегральные характеристики зависят от функционального состояния нервной структуры и определяют суммарно ее электрические показатели.

Кровоснабжение мозга осуществляется из двух сосудистых бассейнов: системы внутренней сонной артерии (правой и левой) и вертебробазиллярной системы. Внутренняя сонная артерия (**ВСА**) образуется в результате деления общей сонной артерии на внутреннюю и наружную артерии. ВСА входит в полость черепа через *foramen caroticum*, направляясь в кавернозный синус, выйдя из которого она отдает глазничную артерию. Далее ВСА делится на переднюю и среднюю мозговые артерии, которые кровоснабжают лобные, височные и теменные доли головного мозга. Позвоночная артерия берет начало от подключичной артерии и проходит через отверстия в поперечных отростках шейных позвонков, затем она входит в полость черепа через большое затылочное отверстие, после чего проходит под продолговатым мозгом и соединяется с одноименной артерией противоположной стороны, образуя основную артерию. Обе позвоночные и основная артерия образуют вертебробазиллярную систему. От нее отходят следующие ветви: артерии мозжечка (верхние, передние, задние нижние), артерии ствола и задние

мозговые артерии. Вертебробазилярная система кровоснабжает затылочные доли, височно-базальные отделы полушарий, ствол мозга, куда входит и мозжечок.

Отдельные артериальные бассейны связаны между собой развитой коллатеральной сетью, которая представлена: а) виллизиевым кругом на основании мозга, благодаря чему кровоток может перераспределяться между двумя большими полушариями в боковых и переднезадних направлениях. Задние и передние соединительные артерии соединяют системы внутренних сонных артерий и позвоночных артерий, б) коллатералами между глазничной артерией и поверхностной височной артерией (бассейн наружной сонной артерии). Глубокие ветви мозговых артерий коллатералей практически не имеют.

Регуляция мозгового кровообращения. На пути тока крови, направляющегося в мозг, имеется специальный аппарат — каротидный синус. Заложенные в его стенках баро- и хеморецепторы направляют свои дендриты к эндотелию в области бифуркации общей сонной артерии. Аксоны этих клеток в основном в составе IX пары черепно-мозговых нервов достигают бульбарных сосудодвигательного, сердечного и дыхательного центров, от которых начинается эфферентная часть рефлекторной дуги. Эти импульсы через блуждающие нервы поступают к сердцу и легким, а через симпатические нервы — к периферическим сосудам. Повышение АД в общей сонной артерии вызывает указанным путем расширение периферических сосудов и понижение общего АД, однако, сосуды мозга при этом, наоборот, сужаются. Понижение АД в общей сонной артерии вызывает обратную реакцию. Известное значение в осуществлении подобных сосудистых рефлексов имеют рецепторы дуги аорты, а также виллизиева круга и мозговых артерий. Несомненную роль в регуляции мозгового кровообращения играет способность мозговых сосудов изменять свой тонус в ответ на изменение химизма крови, в частности на ее газовый состав. Влияние кислорода и углекислого газа на мозговой кровоток диаметрально противоположно. При низком содержании кислорода в артериальной крови наблюдается расширение мозговых сосудов. В ответ же на гипероксигенацию сосуды мозга суживаются. Уменьшение содержания углекислого газа в артериальной крови вызывает сужение сосудов и снижение мозгового кровотока. Гиперкапния является одним из самых важных сосудорасширяющих факторов.

2. Вегетативная нервная система (ВНС), как упоминалось выше, иннервирует гладкую мускулатуру, соединительные ткани внутренних

органов, кровеносных и лимфатических сосудов, кожу, и железы внутренней секреции. Регулирует вегетативные функции внутренних органов: кровоснабжение и трофику всех тканей организма. ВНС регулирует процессы адаптации и функциональных переходов (работы-покой) тканей организма. Вегетативная нервная система иногда определяется как автономная нервная система, так как ее деятельность в слабой степени поддается произвольному контролю.

ВНС имеет двухнейронный принцип строения. По сравнению с соматической нервной системой ВНС имеет меньшую возбудимость, скорость проведения возбуждения, более длительный потенциал действия и временную и пространственную суммацию возбуждения. Выделение ВНС условно, так как в системных реакциях организма вегетативные функции тесно переплетены с соматическими. ВНС имеет менее выраженное сегментарное строение. ВНС состоит из центральных и периферических частей. Нейроны ВНС образуют вегетативные центры, располагающиеся в ЦНС на спинальном, бульбарном и мезэнцефалическом уровне, в гипоталамусе, мозжечке, ретикулярной формации и коре больших полушарий. Центры ВНС находятся в постоянном тоническом напряжении за счет афферентных влияний со стороны соматической и периферических отделов самой ВНС.

На протяжении многих лет ВНС является предметом постоянного научного интереса. По поводу функциональной роли ВНС и функциональной разнородности ее отделов имеется множество экспериментально полученных фактов. Хотя общие принципы организации и деятельности ВНС довольно подробно описаны, но остается ряд вопросов о функциональном делении ВНС и функциональной сопряженности различных ее отделов. Так, до сих пор нет единого мнения о роли и месте различных отделов ВНС в общих регуляторных контурах организма. Например, в руководствах по физиологии встречается утверждение, разделяемое далеко не всеми учеными, о функциональном антагонизме симпатического и парасимпатического отдела ВНС. Не до конца выяснены механизмы реализации адаптационно-трофической функции симпатической системы на уровне ткани. Нет и полного понимания общей схемы функционального сопряженности двух ее составляющих в реализации регуляторного процесса.

В вегетативной нервной системе различают три отдела: метасимпатический, симпатический и парасимпатический отдел. Рассмотрение регуляторной роли различных отделов ВНС и их функциональной сопряженности следует начать с внутриорганного

(метасимпатического) отдела ВНС. Эволюционное развитие живой материи, движение по пути совершенствования организационной структуры неизбежно должно было привести к выделению на уровне ткани регуляторных структур, имеющих в своей основе нервную организацию.

Метасимпатический отдел (МНС) — комплекс микроганглиев, расположенных в тканях стенках органов (интрамурально). Морфологически описаны нейронные структуры почти во всех органах (выделено более 7 типов нейронов). Нейроны могут образовывать цепи и сети (внутриорганные нервные сплетения). Типичным в этом отношении органом является кишечник, в котором имеется два нервных сплетения. Аналогичные нервные образования были обнаружены и в других органах ЖКТ, в сердце и бронхах. По своей структурной организации биохимии и функциональным свойствам они подобны ядерным образованиям в ЦНС. Метасимпатический отдел взаимосвязан с другими отделами ВНС, а также с ЦНС. В то же время, ее центры в большей степени, чем другие отделы ВНС, обладают автономией и полноценными независимыми рефлекторными контурами, регулирующими эффекторные системы органа. Метасимпатическим микроганглионарным образованиям присуще определенное свойство «автоматии» — способность ритмически генерировать регуляторные импульсы с определенной частотой и амплитудой без инициации извне. Метасимпатический отдел содержит, кроме холинэргических и адренэргических нервных элементов, серотонин-, пурин- и пептидергические. Нейромедиатором в метасимпатическом отделе является ацетилхолин, норадреналин, АТФ, АДФ, аднозин, ВИП.

А. Д. Ноздрачевым было введено понятие «метасимпатическая система» как определение относительно самостоятельной регуляторной системы. Функциональная самостоятельность внутриорганной (метасимпатической) нервной системы, способной независимо от других нервных структур регулировать работу внутреннего органа, до сих пор обсуждается, хотя она имеет все признаки самостоятельной регуляторной нервной структуры. Местные рефлекторные дуги, у которых имеется афферентная сенсорная часть с РЦ, а также и — эфферентная часть, расположены непосредственно в стенках органов. Так, были описаны располагающиеся на поверхности и в толще внутренних органов афферентные нейроны, дендриты которых обладают рецепторными свойствами, вставочные (возбуждающие и тормозные) и эфферентные (двигательные и секреторные) нейроны, точкой приложения регуляторного усилия которых являются гладкомышечные клетки и секреторные клетки.

Часть внутриорганных нейронов обладает автоматизмом и может

инициировать нервные сигналы. Количество нейронов в метасимпатическом аппарате должно наводить на мысль об их исключительной функциональной важности для жизнедеятельности внутренних органов. Так, в состав так энтеральной нервной системы входит около 10^8 нейронов, примерно столько же их содержится в спинном мозге. Количественно это также значительно больше числа преганглионарных парасимпатических волокон, иннервирующих кишечник. Последнее обстоятельство наводит на мысль, что для реализации парасимпатических влияний на орган могут быть задействованы именно внутриорганные ганглии метасимпатической системы: эффекторным нейроном парасимпатической рефлекторной дуги вполне может быть нейрон метасимпатической системы.

Анализируя многочисленные экспериментальные данные о функциональных реакциях метасимпатической системы, следует согласиться с мнением тех исследователей, которые отводят метасимпатической системе существенную роль в нейрогуморальной регуляции жизнедеятельности внутреннего органа, прежде всего как организатора и регулятора органных функций: двигательной и секреторной. Регулирование, координация и интегрирование разных по механизму, форме и времени реализации функций внутреннего органа и есть, несомненно, основное предназначение внутриорганный метасимпатической системы. Кроме того, срочная локальная адаптация функциональной активности к изменяющимся непосредственно в самом органе условиям (местные рефлекторные дуги), вероятно, также является прерогативой метасимпатической системы. Таким образом, метасимпатическая система способна автономно регулировать функциональную деятельность внутреннего органа.

Но организация адекватного обеспечения жизнедеятельности ткани (кислород, питательные вещества и т. д.) и адаптационного перехода клетки, ткани и органа на другой уровень функциональной активности (покой-работа), вряд ли возможно только посредством метасимпатического отдела ВНС. Метасимпатический отдел ВНС в силу своей структурно-морфологической организации с четкими пространственными границами, очевидно, не способен решать главную задачу регуляции — интегрирование органа в ту или иную функциональную систему организма с регулированием ее активности по системно-организменному приоритету. Без взаимодействия с центральным регуляторным аппаратом невозможна быстрая адаптивная функциональная подстройка к задачам системно-организменного уровня. Именно эту задачу и решает симпатический

отдел ВНС.

Симпатический отдел (СНС) — комплекс нейронов, объединенных рефлекторной дугой, первый нейрон которой расположен преимущественно в заднем гипоталамусе, в среднем и продолговатом мозге, а также в передних рогах грудных и поясничных сегментов спинного мозга. Аксоны нейронов покрыты миелиновой оболочкой и проводят медленные возбуждения. Они контактируют с нейронами второго порядка, расположенными в ганглиях, которые в виде двух цепочек («паравертебрально») идут вдоль позвоночника (симпатический ствол). Часть нервных волокон идет через эти ганглии не прерываясь, и заканчиваются в ганглиях, лежащих дальше от позвоночного столба («превертебрально»), но достаточно удаленно от иннервируемых тканей. Ганглии за счет нервных соединений широко между собой анастомозируют. Длинные аксоны ганглионарных нейронов не имеют миелиновой оболочки и представлены быстропроводящими волокнами. Они иннервируют диффузно все внутренние органы и ткани организма. Нейромедиатором в симпатической системе служат ацетилхолин и норадреналин. Основные симпатические эффекты связаны преимущественно с усилением катаболических реакций организма и активацией ФС (увеличение частоты и силы сердечных сокращений, повышение артериального давления, расширение бронхов, зрачков, но при этом с торможением моторики ЖКТ, усилением метаболизма, повышением температуры тела).

Несмотря на значительные успехи в изучении механизмов влияния СНС на жизнедеятельность организма, сказать, что все они на сегодняшний день полностью раскрыты и исследованы, вряд ли правомочно. Исследования роли симпатической нервной системы (СНС), начиная с учения Дж. Ленгли об автономной нервной системе и экспериментов студента А. Г. Гинецинского под руководством Л. А. Орбели в 1922—1923 гг., вошедших в мировую физиологию как «феномен Орбели-Гинецинского», постоянно привлекал внимание учёных. В 1948 г. академик Л. А. Орбели выдвинул теорию об адаптационно-трофической функции СНС в организме. Им было высказано предположение, что влияние симпатического нерва на иннервируемую ткань имеет две взаимосвязанные стороны: «первую — адаптационную (или пусковую), определяющую функциональные параметры рабочего органа, и вторую — трофическую, обеспечивающую поддержание этих параметров на должном уровне посредством физико-химических изменений интенсивности метаболизма тканей». Механизмы реализации адаптационно-трофической функции СНС всесторонне исследовались и оставались предметом постоянных дискуссий

на протяжении многих лет. Так В. А. Говыриным (ученик Л. А. Орбели) была предложена концепция об участии сосудистых нервов в передаче симпатических влияний на ткани гуморальным путём. Было доказано, что все ткани и органы, в том числе и поперечно-полосатая мускулатура, имеют симпатическую иннервацию. Передача симпатических влияний осуществляется не прямо, а посредством медиатора норадреналина, выделяемого окончаниями симпатических нервов, который достигает клеток путём диффузии.

Несмотря на все исследования, механизмы адапционно-трофического влияния СНС на ткани в руководствах и учебниках по физиологии лишь упоминаются, без какой-либо детализации. Складывается впечатление, что механизмы адапционно-трофического влияния СНС до сих пор до конца не раскрыты. Сегодня общепринято мнение, что эффекты симпатических стимулов: констрикция и дилатация сосудов, увеличение силы и частоты сердечных сокращений, угнетение моторики кишечника и сокращение сфинктеров, расслабление бронхов и т. д. (L.S.Goodman, A. Oilman, 1980) — есть функциональная реализация СНС, но это совсем не вписывается в теорию Л. А. Орбели об ее адапционно-трофической функции.

Кроме того, до сих пор нет полной ясности с точкой приложения регуляторного усилия СНС в ткани — клеточной адренорецепцией. Несмотря на то, что этой проблеме посвящено колоссальное количество работ, многие ее аспекты продолжают оставаться достаточно туманными. По господствующему сегодня убеждению, «эффекты активации альфа- и бета-адренорецепторов зависят от различной чувствительности альфа- и бета-адренорецепторов к медиатору». Так, ряд исследователей полагает, что плотность альфа- и бета-адренорецепторов в разных тканях различна, вплоть до полного отсутствия того или иного вида в тех или иных тканях. Это утверждение иллюстрируется разнонаправленностью физиологических реакций при симпатической стимуляции, наблюдаемых в разных органах и тканях с преобладанием в них одного из типов клеточных адренорецепторов. Другие авторы утверждают, что функциональные эффекты стимуляции альфа- и бета-адренорецепторов вообще противоположны (расширение или сужение сосудов). Но при этом на сегодняшний день довольно подробно и хорошо известно, что через альфа-адренорецепторы и бета-адренорецепторы в клетках инициируются совершенно разные процессы.

Внутриклеточные эффекты стимуляции альфа-адренорецепторов:

1. Активация через альфа-1-адренорецепторы структурной

перестройки клеточных анаболических ферментативных систем (активация ферментных систем). Через стимуляцию клеточных α 1-адренорецепторов активируется фосфолипаза С, которая индуцирует образование вторичных посредников инозитолтрифосфата (ИФ3) и диацилглицерола (ДАГ). Первый, взаимодействуя с рецепторами саркоплазматического ретикулума клетки, инициирует высвобождение из него ионов Ca^{2+} . Второй через активацию протеинкиназы С обуславливает открытие кальциевых каналов (L-типа) плазматической мембраны клетки и вход в нее ионов Ca^{+2} . Появление в большом количестве в цитоплазме главного вторичного внутриклеточного посредника активирует запуск анаэробного гликолиза, синтез НАД и НАДФ, АТФ из АДФ. Ионы Ca^{+2} активируют протеникиназу А, что в свою очередь, обуславливает фосфорилирование множества внутриклеточных ферментных эффекторных систем: активацию синтеза белков (насосов и каналов) клеточной мембраны, открытие кальцийзависимых К-каналов плазматической мембраны и т. д.

2. Угнетение через альфа-2-адренорецепторы катаболических ферментов: аденилатциклазы и гуанилатциклазы (угнетение конкурентных энергоемких ферментных каскадов). Посредством активации α 2-адренорецепторов блокируются ферменты аденилатциклаза (АЦ) и гуанилатциклаза (ГЦ), которые отвечают за синтез таких вторичных посредников, как цАМФ и цГМФ из АТФ и ГТФ. Блокада этого процесса на этом этапе клеточной активации целесообразна, так как АТФ на первом этапе функциональной перестройки нужна, в первую очередь, для обеспечения мобилизации такого более значимого вторичного посредника, как ионы Са, а также обеспечения конформационной перестройки множества ферментных систем клетки. Так, синтез вторичных посредников ИФ3 и ДАГ требует затраты 2 молекул АТФ, а «запуск» анаэробного гликолиза (на первом этапе) осуществляется за счет использования 2 молекул АТФ. Кроме того, АТФ нужна для ее же синтеза в митохондриях, так же, как и для активации синтеза НАД и ФАД. Поэтому процессы, инициированные стимуляцией **α —адренорецепторов**, идут с поглощением энергии

Хотя структурно функциональные группы связывающих центров альфа-1- и альфа-2-адренорецепторов имеют отличное друг от друга расположение, активизируются они одним нейромедиатором, секретлируемым симпатическими нервными окончаниями — норадреналином. Он имеет повышенное сродство именно к этому альфа-классу клеточных адренорецепторов.

Таким образом, через активацию (конформационная структурная перестройка) клеточных эффекторных ферментных систем для работы на новом уровне функциональной активности (покой-работа) реализуется адаптационная роль симпатической системы.

Внутриклеточные эффекты стимуляции бета-адренорецепторов:

1. *Активация катаболической ферментативной системы аденилатциклазы (АЦ) с образованием вторичного посредника цАМФ, с последующей активацией им цАМФ-зависимой протеинкиназы А (ПК-А).* Стимуляция клеточных β -адренорецепторов обуславливает активацию аденилатциклазы (АЦ) и образование вторичного посредника цАМФ, с последующей активацией им цАМФ-зависимой протеинкиназы А (ПК-А). Именно она переводит множество белков в активную форму с большим коэффициентом усиления. Так ПК-А изменяет сократительную способность миофибрилл, активирует гликогенолиз (блокада гликогенсинтазы и активация гликогенфосфорилазы) и липолиз. Через активацию окислительных ферментов митохондрий увеличивает скорость аэробного гликолиза, что ведет к восполнению запасов АТФ (β 2-адреностимуляция). Кроме того, ПК-А активирует резервные ионные каналы мембраны клетки: калиевые и кальциевые каналы (L-типа). Последнее обстоятельство увеличивает приток ионов Са в клетку, что, в свою очередь, опосредует увеличение силы сокращения кардиомиоцитов (КМЦ) и гладкомышечных клеток тканей (ГМК). Увеличивается скорость работы ферментов дыхательной цепи — цитохромов.

2. *Активация гуанилатциклазы (ГЦ) с образованием вторичного посредника цГМФ, с последующей активацией им протеинкиназы G (ПК-G).* Стимуляция клеточных β -адренорецепторов обуславливает также активацию фермента гуанилатциклазы (ГЦ). Ее активация приводит к образованию вторичного посредника цГМФ с последующей активацией им протеинкиназы G (ПК-G). Хотя протеинкиназы А и G регулируют фосфорилирование ОН-групп серина и треонина, взаимодействуют они с разными клеточными белками, индуцируя тем самым разные физиологические эффекты. ПК-G активизирует гликогенолиз (гликоген-6-фосфат) и липолиз триглицеридов в жировой ткани (β 3-адреностимуляция). ПК-G активирует ионные насосы и медленные каналы в клетках печени, ГМК сосудов, бронхов, стенок ЖКТ, в КМЦ (β 2-адреностимуляция). В частности, активация Са-АТФазы, функционирующей при низких концентрациях ионов Са, увеличивает их активный транспорт из цитоплазмы клетки наружу или в саркоплазматический ретикулум клетки. Снижение количества ионов Са в цитоплазме приводит

к расслаблению ГМК и КМЦ.

Уровень вторичных посредников цАМФ и цГМФ в клетке контролируется соответствующими фосфодиэстеразами; активность некоторых из них регулируется ионами Са (кальмодулинзависимая) и мембраносвязанная (Са- независимая). Кроме того, цГМФ блокирует цАМФ-диэстеразу, преобразующую цАМФ в АМФ, чем повышает содержание цАМФ, продлевая этим ее эффекты.

Таким образом, трофическая функция симпатической системы заключается в активации ферментных систем клетки, которые обеспечивают выработку энергии для обеспечения длительной работы клетки на более высоком уровне функциональной активности. Это процесс реализуется посредством активации клеточных бета-адренорецепторов.

Если суммировать все вышесказанное, то общая схема реализации влияния симпатической системы на клетку в рамках адапционно-трофической теории представляется следующей:

1.Первично (адапционная фаза) — через стимуляцию альфа-адренорецепторов запускается процесс перехода клетки от покоя к деятельности — подготовка систем жизнеобеспечения к новому уровню функционирования (структурная конформация ферментных систем)..

2.Последующая (трофическая фаза) стимуляция бета-адренорецепторов обеспечивает повышенный уровень функциональной активности клетки (активация ферментных энергосистем).

С α -адренорецепторов «запускается» процесс перехода клетки от состояния относительного функционального покоя на качественно новый уровень функционирования, а с β -адренорецепторов, подхватывая инициативу, обеспечивается работа клетки на новом уровне ее функциональной активности. Как упоминалось выше, сегодня в физиологических руководствах превалирует мнение об относительной антагонистичности и противоположности эффектов при стимуляции альфа- и бета-адренорецепторов. Но исходя из этого единства, вряд ли можно согласиться с мнением о селективном расположении α - и β -адренорецепторов на клетках различных тканей.

Из приведенной выше схемы реализации симпатического влияния на клетку следует говорить о тесном сопряжении процессов альфа- и бета-адренорецепции. Не антагонизм, а последовательный синергизм альфа- и бета-адренорецепции обеспечивает функциональный адапционно-трофический континуум при реализации регуляторного влияния симпатической системы на клетку. Последовательный синергизм абсолютно доказывается следующим фактом: первая фаза (адапционная)

включает в себя блокаду через стимуляцию альфа-2-адренорецепторов катаболических ферментов: аденилатциклазы и гуанилатциклазы (угнетение конкурентных энергоемких ферментных каскадов), а вторая фаза (трофическая) — наоборот, включает активацию катаболической ферментативной системы аденилатциклазы (АЦ) и гуанилатциклазы (ГЦ) (см. выше схему). Соответственно эти два процесса не могут проходить одновременно в клетке вследствие их полной противоположности.

Общепринято, что влияние симпатической системы на иннервируемую клетку организовано путем взаимодействия нейромедиатора НА с двумя классами мембранных клеточных адренорецепторов: альфа- и бета-. Но каким образом может обеспечиваться последовательный функциональный синергизм α - и β -адреноактивации одним лигандом — норадреналином, да еще и одновременно на все адренорецепторы клетки, до сих пор неясно. Известно, что норадреналин имеет разное сродство к α - и β -адренорецепторам. В научной литературе этому факту дается следующее объяснение. Ответная реакция вначале формируется за счет опережающей активации норадреналином α 1- и α 2-адренорецепторов. Активированные α 2-адренорецептором G-белки одновременно связываются и с аденилатциклазой — основной эффекторной ферментативной системой бета-адренорецептора, вследствие чего она блокируется. После распада комплекса G-белок-АЦ и освобождения фермента АЦ прореагирует с G-белками от β -адренорецепторов, в результате реализуется эффект бета-адренорецепторов.

Описанный механизм позволяет как-то объяснить последовательную инициацию альфа- и бета-адренорецепторов одним симпатическим нейромедиатором — норадреналином. Но каким образом два совершенно разных по своей сути клеточных процесса: адаптация и трофическое обеспечение (см. схему выше) опосредуются одним и тем же лигандом нейромедиатором симпатических окончаний — норадреналином? При этом часть клеточных рецепторов вообще активируется «гормонально» (адреналин надпочечников), а значит не избирательно. Все вышеприведенные воззрения мало вписываются в адаптационно-трофическую теорию.

Кроме того, остается вопрос: как одна и та же молекула лиганда (НА) взаимодействует с разными по пространственной структуре клеточными альфа- и бета-адренорецепторами? Ведь это нарушает главный постулат рецепторной теории — принцип комплементарности, согласно которой взаимодействие рецептора и лиганда происходит по известной модели Фишера — ключ-замок (принцип комплементарности — взаимодействие

биомолекул по принципу слепка или «замок-ключ»).

В подтверждение этого Nickerson еще в 1965 году показал, что замещение в молекуле норадреналина на азоте атома водорода метильной группой (механизм образования адреналина) создает стерическое препятствие для молекулы НА при взаимодействии с альфа-адренорецептором. В. А. Говырин и Б. С. Жорова доказали, что топографически альфа- и бета-адренорецепторы различны. Несмотря на одинаковый набор функциональных групп в рецепторе их взаимное расположение как по отношению друг к другу, так и по отношению ко всей макромолекуле у альфа- и бета-адренорецептора существенно различается. Вход в активный центр альфа- и бета-адренорецептора находится в разных направлениях, а нуклеофильные и гидрофобные области активного центра расположены различно. Отмеченные различия в топографии активных центров позволяют объяснить тот факт, что НА является хорошим альфа- и плохим бета-адреномиметиком, и наоборот — адреналин имеет повышенное сродство к бета- и пониженное к альфа-адренорецептору.

В то же время согласно многочисленным обобщенным данным J. C.Venter и G. M.Fraser (1983), лиганд-связывающие фрагменты бета-1- и бета-2-адренорецепторов иммунологически идентичны, значит, с бета-адренорецепторами взаимодействует один и тот же лиганд.

Если принять точку зрения о поликомплементарности молекулы НА к альфа- и бета-адренорецепторам, то тогда непонятна ситуация с пресинаптическими альфа- и бета-адренорецепторами. Многочисленными исследованиями доказано, что пресинаптические альфа- и бета-адренорецепторы действуют изолированно и реализуют антагонистические, противоположные эффекты (механизм отрицательной обратной связи). Основные положения доказательства наличия механизма отрицательной обратной связи суммированы Ленджером. Но на главный вопрос: почему один тот же лиганд последовательно инициирует качественно разные внутриклеточные процессы, убедительного ответа, по нашему мнению, до настоящего времени не предложено.

Наличие целого ряда подобных противоречий, не укладывавшихся в теорию Л. А. Орбели, подтолкнуло отечественную и зарубежную физиологию сосредоточиться на исследовании трофической роли СНС, тем более что ее трофическая функция изучалась клиницистами довольно подробно, и со времени появления теории Л. А. Орбели наука накопила достаточно много экспериментальных данных, позволяющих ее убедительно доказать. Именно исследованиями другого ученика И. П. Павлова А. Д. Сперанского и его многочисленных учеников

на огромном экспериментальном и клиническом материале было блестяще продемонстрировано трофическое влияние симпатической нервной системы на ткани. «Симпатические нервы оказывают на клетки трофическое действие, которое приводит к изменению скорости и характера протекания химических реакций метаболических процессов». Этим тезисом был отредактирован главный постулат теории Л. А. Орбели, который гласит, что СНС выполняет как трофическую, так и адаптационную функцию, которые неразрывно связаны друг с другом, но при этом самостоятельны.

Таким образом, все вышесказанное позволяет сделать вывод: до настоящего времени теория Л. А. Орбели об адаптационно-трофической функции СНС в организме до конца не обоснована, и до сих пор не совсем ясны механизмы адаптационно-трофического влияния СНС на ткани организма.

Исходя из всего вышесказанного после многолетних исследований А. С. Медведевым (2008) было показано, что:

1. Адаптационная функция симпатической системы, заключающаяся в инициации

перестройки всех клеточных ферментативных структур для нового уровня

функционирования (покой-работа), реализуется через систему клеточных альфа-адренорецепторов. Гуморальным медиатором этого процесса является норадреналин, имеющий большее сродство к альфа-адренорецепторам и выделяемый как симпатическими нервными окончаниями, так и синтезируемый в надпочечниках.

2. Трофическая функция симпатической системы, заключающаяся в активации

энергетического обеспечения повышенной функциональной активности клетки,

реализуется через систему клеточных бета-адренорецепторов. Гуморальным медиатором этого процесса является адреналин, имеющий большее сродство к бета-адренорецепторам.

3. Одним из возможных источников появления адреналина в ткани может быть секретируемый симпатическим окончанием при реализации нервного стимула норадреналин, преобразованный с помощью тканевого фермента ФНМТ в адреналин.

4. Одним из источников ФНМТ в ткани могут быть клетки соединительной ткани — фибробласты.

5. Взаимодействие в процессе реализации адаптационно-трофической

функции симпатической системы двух видов клеточных рецепторов (альфа- и бета-) организовано на принципе последовательного синергизма.

5. Регуляция адаптационно-трофической функции СНС осуществляется через организацию афферентной положительной и отрицательной обратной связи посредством двух лигандов: норадреналина и адреналина.

Но остается вопрос объяснения многочисленных экспериментальных данных о разнонаправленности физиологических реакций, наблюдаемых в разных органах и тканях при активации симпатической системы. Базируясь на описанном выше алгоритме реализации симпатического стимула, по нашему мнению не следует воспринимать наблюдаемые эффекты в тех или иных внутренних органах и тканях (за исключением сосудов) как функциональные ответы. Приведем ряд примеров. При пусковой активации клеточных альфа-адренорецепторов наблюдаемый физиологический эффект — сокращение ГМК сосудов и повышение сократимости КМЦ, что, вероятно, в первую очередь обусловлено появлением в цитоплазме клетки в большом количестве ионов Ca^{2+} . Это приводит к увеличению количества открытых активных центров связывания на актине, энергизированных головок миозина и образованных мостиков, что и обуславливает повышение тонуса ГМК. Таким образом, сокращение ГМК является вторичным (побочным), но, несомненно, физиологически оправданным при переходе от состояния покоя к функциональной активности, так как спазм сосудов (особенно вен) приводит к эффективному подъему фильтрационного давления. Наблюдаемое при α -адреностимуляции нарастание ЧСС может быть следствием того, что увеличение количества ионов Ca^{2+} в цитоплазме приводит к частичной деполяризации клеточной мембраны, а это в свою очередь облегчает спонтанную деполяризацию (автоматизм) в клетках водителя ритма. Все это повышает функциональную готовность сердца и эффективность транспортной системы доставки.

Если говорить о видимых эффектах бета-адреностимуляции, например, на кардиомиоциты (КМЦ), то следует обратить внимание на увеличение силы сокращения. Этот эффект может быть следствием активации гликолиза через АЦ (цАМФ) и ПК-А, в результате чего увеличится количество молекул АТФ, а это, в свою очередь, приводит к увеличению количества энергизированных головок миозина. При инициации сокращения появлением ионов Ca^{2+} в цитоплазме мышечного волокна количество образовавшихся мостиков значительно увеличивается,

в результате чего увеличивается и сила сокращения волокна. Активация при бета—адреностимуляции ГЦ (цГМФ) и ПК-G инициирует нарастание работы кальциевых и натриевых насосов, а уменьшение концентрации ионов в клетке обусловит уменьшение периода рефрактерности, что приведет к повышению ЧСС. Этот же механизм при бета—адреностимуляции в ГМК сосудов через активацию Са-АТФазы увеличит выход из цитоплазмы клетки наружу и возврат в саркоплазматический ретикулум клетки ионов Ca^{2+} , что обусловит, в свою очередь, снижение количества активных мостиков в волокне, а значит — расслабление ГМК и дилатацию сосудов.

Таким образом, такие физиологические реакции, как рабочая сосудистая гиперемия (дилатация сосудов), обеспечивающая повышенную функциональную активность ткани энергетическими субстратами и O_2 , увеличение мощности метаболических механизмов через активацию резервных насосов, каналов и ферментных систем (сила и частота сокращения КМЦ, увеличение скорости метаболизма глюкозы в клетках печени) есть видимые проявления реализации разных сторон единой адаптационно-трофической функции симпатической системы.

Приведенный выше алгоритм активации клеточных альфа- и бета-адренорецепторов может также помочь объяснить механизм влияния СНС на скелетную мускулатуру, в частности повышение в ней кровотока до начала мышечной работы (старт-рефлекс). Хорошо известно, что кровотоки в истинных (нутритивных) капиллярах при продолжительной работе мышц увеличивается за счет появления в процессе функционирования целого ряда местных химических факторов, которые снижают базальный тонус ГМК сосудов (аденозин, ионы калия и т. д.). Кроме того, дополнительное действие может оказывать гипоксия мышц и повышение осмотического давления в ней. Ряд исследователей полагает, что первичное повышение мышечного кровотока до начала физической работы связано с возбуждением холинергических симпатических вазодилататоров, но механизм первичной рабочей сосудистой гиперемии, как и эффект произвольной аутопсихической дилатации кожных периферических сосудов, до сих пор не вполне ясен. Предлагаемая схема последовательной реализации симпатического регуляторного сигнала позволяет объяснить механизм этих физиологических феноменов. Дилатация сосудов есть видимое проявление реализации адаптационно-трофического влияния СНС ГМК сосудов, предваряющее функциональную реализацию мышечного аппарата. Это явление физиологически крайне целесообразно, так как локальная гиперемия в ткани обеспечивает ее

повышенную функциональную активность энергетическими субстратами и O₂.

Исходя из всего вышесказанного, вряд ли можно согласиться с мнением о селективном присутствии альфа- и бета—адренорецепторов на клетках различных тканей. В клетках, реагирующих на НА, исходя из главного постулата адаптационно-трофической теории Л. А. Орбели, должны присутствовать как альфа-, так и бета-адренорецепторы. А разнонаправленность и разнообразие физиологических реакций, наблюдаемых в том или ином органе при симпатической стимуляции, не следует объяснять отсутствием или неравномерным распределением того или иного типа адренорецепторов в клетках в ткани.

Так как клетки находятся в состоянии лишь относительного функционального покоя, то суммарный физиологический эффект при симпатической стимуляции может зависеть не столько от преобладания того или иного типа клеточных адренорецепторов, сколько от количественного соотношения активированных альфа- и бета—адренорецепторов до начала активной стимуляции. Величина приращения ответной реакции будет прямо зависеть от суммарного количества изначально активированных рецепторов того или иного вида. Чем больше их находится в активном состоянии, тем меньший функциональный ответ возможен по этому классу рецепторов (закон исходного уровня). Так как согласно теории Л. А. Орбели функциональная реализация любой клетки невозможна без первой адаптационной фазы и второй фазы — трофической, альфа- и бета—адренорецепторы присутствуют во всех тканях и органах, только количество активированных рецепторов того или иного типа в состоянии относительного покоя неодинаково. Неодинаковость их активации можно объяснить, например, фоновой симпатической стимуляцией или влиянием местных тканевых нейрогуморальных факторов, которые активируют α - и β —адренорецепторы в разной степени. Именно вследствие этого исследователи при селективной адреностимуляции (избирательная блокада β - или α —адренорецепторов) в том или ином органе в ответной реакции наблюдали относительное преобладание либо α -, либо β -адреноэффекта. Так, при симпатической стимуляции будут сужаться периферические сосуды кожи, внутренних органов, мозга, половых органов и расширятся сосуды легких, сердца, скелетных мышц.

Суммируя все вышесказанное, механизм реализации симпатических адаптационно-трофических эффектов в ткани может выглядеть следующим образом. Выделяющийся при возбуждении из симпатических окончаний

норадреналин, достигая диффузно эффекторных клеток ткани, взаимодействует с клеточными альфа-адренорецепторами. Не прореагировавшая с альфа-адренорецепторами часть НА под действием находящегося в ткани фермента фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы (ФНМТ) трансформируется в А. Он же, в свою очередь, образует лиганд-рецепторный комплекс с бета-адренорецептором, к которому имеет большее сродство. Норадреналин инициирует адаптацию клетки к новому режиму функционирования, а адреналин — трофическое обеспечение повышенной функциональной активности (**рис.6**). Именно так можно объяснить механизм инициации двух разнородных клеточных процессов, а также последовательный синергизм и преемственность альфа- и бета-адренорецепции. Реакция той или иной ткани может зависеть не только от суммарного количества альфа- или бета-адренорецепторов и уровня их активации, но также и от активности тканевого фермента, трансформирующего НА в А.

Однако наличие обоих видов рецепторов, как и адаптационно-трофической фазы в возбуждении клетки под действием физиологической стимуляции симпатического нерва, обязательно. Результаты исследований позволяют утверждать, что качественные изменения жизнедеятельности и функциональной активности клеток и тканей инициируются через систему двух лигандов: НА и А, а для максимальной функциональной реализации клетки необходимо как адаптивная, так и трофическая стимуляция. Отсутствие адаптационной фазы (запуск адаптации) негативно влияет на функциональную реализацию. Точно так же негативно влияет на функцию клетки отсутствие трофической составляющей.

В свете описанного механизма реализации симпатического стимула на ткани организма остается важным вопрос: каким образом осуществляется регуляция секреции НА симпатическими окончаниями?

Симпатический стимул обуславливает выброс НА из терминалей тканевых симпатических окончаний, которые свободно расположены в ткани или на сосудах. Диффундируя по ткани, НА взаимодействует как с альфа-адренорецепторами эффекторных клеток, так и с альфа-адренорецепторами на афферентных окончаниях, что приводит к увеличению обратной афферентной импульсации от ткани к нервным центрам. Последнее инициирует уменьшение секреции НА из симпатических окончаний.

Отмечаемое при этом первоначальное повышение концентрации НА, в дальнейшем сменяется быстрым падением его концентрации.

Традиционно это объяснялось исключительно обратным нейрональным захватом или истощением запасов самого медиатора. Не отрицая саму возможность подобного механизма уменьшения концентрации НА пресинаптической области ткани, исходя из предлагаемой схемы можно предложить иное объяснение этого феномена: снижение концентрации НА возможно вследствие его трансформации в А посредством тканевого ФНМТ. Часть НА после диффузного распространения по ткани под действием фермента ФНМТ преобразуется в адреналин, который взаимодействует с бета—адренорецепторами как эффекторных клеток, так и с бета-адренорецепторами афферентных окончаний.

Кроме этого, допущение о появлении в ткани адреналина позволяет разрешить давно существующее противоречие о разнонаправленных эффектах при стимуляции пресинаптических альфа- и бета-адренорецепторов. Многочисленными исследованиями доказано, что пресинаптические альфа- и бета-адренорецепторы функционируют изолированно и через них реализуются антагонистические и противоположные эффекты. Ленджером было показано, что секреция НА активирует пресинаптические альфа-адренорецепторы. При этом им был отмечен следующий феномен: низкие концентрации НА стимулируют бета-адренорецепторы (положительная обратная связь), а высокие — альфа-адренорецепторы (отрицательная обратная связь). Механизм этого феномена до сих пор удовлетворительного объяснения не получил. Правда Stjarne L., Brundin еще в 1975 году при исследовании стимулированной секреции НА в сосудосуживающем нерве человека обнаружили, что именно адреналин может увеличивать секрецию НА через активацию пресинаптических бета-адренорецепторов. Трансформация тканевым ФНМТ симпатического НА в А позволяет объяснить механизм этой положительной обратной связи.

Исходя из приведенной выше схемы реализации симпатического стимула, иначе можно рассматривать и схему реализации организменной системной стрессорной реакции. Как известно, выделение КА из мозгового вещества надпочечников регулируется исключительно нервными влияниями. Повышение уровня общей восходящей афферентной импульсации повышает и преганглионарную эфферентную импульсацию к надпочечникам, и, в первую очередь, адреналина. Поэтому надпочечники и стрессорная реакция (выброс адреналина) могут рассматриваться в качестве дополнительного страхового контура и механизма, дублирующего реализацию трофического влияния СНС на ткани организма при тотальной нехватке в них адреналина вследствие недостатка его

образования из НА симпатических окончаний по причине дефицита ФНМТ в ткани.

Подводя итог описанию симпатического отдела ВНС, следует констатировать, что он является специализированной интегрирующей структурой адапционно-трофического обеспечения жизнедеятельности ткани, органа и организма (интендантская служба). Именно симпатическая система во многом организует и регулирует работу сердечно-сосудистой системы — транспортной системы организма. Постганглионарные симпатические волокна (длинный аксон, тип С) идут в орган большей частью по сосудам и свободно располагаются в тканях в межклеточном пространстве. Это позволяет осуществлять одновременное диффузное влияние абсолютно на все клетки ткани посредством нейротрансммиттера и обеспечивать адекватную реакцию сосудов, кровоснабжающих ткань.

Возвращаясь к вопросу сопряженной деятельности метасимпатической и симпатической системы, следует сказать, что, несмотря на их функциональные задачи в норме, степень корреляции их функционирования довольно высока. Морфологическим подтверждением тесного взаимодействия и сопряжения их функциональной активности служит густая сеть адренергических волокон, свободно располагающихся в тканях, и довольно большое количество адренергических синапсов на соме нейронов микроганглиев внутренних органов. Если исследовать степень корреляции изменения функциональной активности и кровоснабжения функционирующей ткани, то в норме она довольно высока. Именно нейрогуморальная сопряженность двух систем позволит точно соотносить функциональную активность с возможностями ее материально-энергетического обеспечения. Каждому уровню функциональной активности органа, формируемому метасимпатической системой, соответствует адекватная адапционно-трофическая реакция, которую, в свою очередь, организует и регулирует система симпатическая. Сопряженность именно этих двух систем и формирует пространственно-временной континуум всех вариантов функциональных состояний при реализации вегетативных функций.

Парасимпатический отдел (ПСНС) имеет особое строение. Первые нейроны расположены преимущественно в передних отделах гипоталамуса, среднем и продолговатом мозге, а также в крестцовых сегментах спинного мозга. Нейроны второго порядка расположены в ганглиях рядом с глазным яблоком, слюнными железами, а также рядом или на поверхности внутренних органов грудной и брюшной полости, таза и наружных половых органов. Короткие аксоны ганглионарных нейронов

не имеют миелиновой оболочки и представлены быстропроводящими волокнами. Они иннервируют ограниченно ткани внутренних органов за счет ограниченного анастомозирования на уровне периферических ганглиев. Кроме того, парасимпатическая иннервация не представлена в надпочечниках, мышцах и сосудах. Нейромедиатором в парасимпатическом отделе является ацетилхолин.

ПСНС является системой центрального контроля вегетативных функций. На мысль о центральном контроле вегетативных функций, реализующемся через парасимпатическую систему, наводит ряд фактов. Расположение большинства центров ПСНС (за исключением крестцовых) в головном мозге: ядра переднего гипоталамуса, среднего мозга, моста, продолговатого мозга. Парасимпатическая иннервация менее диффузна: длинные преганглионарные волокна рефлекторной дуги ПСНС (тип В) идут в органы в составе нервных стволов и ветвятся в толще стенок, анастомозируя с нейронами метасимпатической системы. По мнению ряда авторов, периферические ганглии ПСНС могут быть ганглиями метасимпатической системы. В той и другой системе в качестве основного нейротрансмиттера используется ацетилхолин (АЦХ). ПСНС не служит системой широкого регулирования функциональной активности внутренних органов. Ее роль может заключаться в следующем:

- 1.Опосредовано через метасимпатическую систему предварительный запуск функции (холостой ход) и подготовка к деятельности, например, желудочная секреция. Именно парасимпатическая система опосредует периодическую деятельность, например, желудочно-кишечного тракта.

- 2.Реализация срочных защитных рефлексов, например таких, как «мозговая» рвота, слюно- и слезотечение, сужение зрачка и т. д.

- 3.Аварийное отключение или охранительное ограничение функциональной реализации, например, усиление моторики кишечника или бронхоспазм.

Организм использует ПСНС для осуществления корректирующего и, прежде всего, ограничительного (охранительного) контроля функций внутренних органов. Именно этим можно объяснить такие, казалось бы, противоположные эффекты: усиление перистальтики кишечника, но уменьшение частоты сердечных сокращений. И в том, и в другом случае ПСНС инициирует отказ от реализации функции (сокращение работы сердца и прерывание процесса переваривания и всасывания в кишечнике). Отсюда стоит не согласиться с широко распространенным мнением об антагонистичности функций симпатической и парасимпатической системы.

Подводя итог описанию различных отделов ВНС, следует отметить, что метасимпатическая, симпатическая и парасимпатическая системы составляют единую взаимодополняемую управленческую структуру, с возможностью определенной взаимоподдержки и взаимозаменяемости. Исходя из приведенных выше характеристик функционального предназначения метасимпатического, симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, можно предложить определенные принципы их функционального взаимодействия.

Метасимпатический отдел — непосредственное регулирование различных функций внутреннего органа; их внутриорганное сопряжение и обеспечение приспособления к изменениям местных внутриорганных условий за счет местных механизмов и местных рефлексов (местные нейрогуморальные тканевые регуляторы).

Симпатический отдел — адаптационно-трофическое обеспечение функционального перехода внутреннего органа (ткани, клетки) от состояния функционального покоя к специфической деятельности (адаптация); адекватное материально-энергетическое (трофическое) обеспечение функциональной активности ткани и регулирование рабочей активности функциональных систем организма: зрачок — расширение, ЦНС — возбуждение, бронхи — расширение, жировая ткань — липолиз, печень — гликогенолиз, ЖКТ — торможение перистальтики, но спазм сфинктеров (продление процесса переваривания и всасывания), активация ССС (вазоконстрикция с увеличением АД на фоне рабочей гиперемии, приращение ЧСС и силы сокращения и т. д.).

Парасимпатический отдел — предварительный «запуск» функции (секреция слюны, желудочного сока и т. д.); приспособление органных функций к общей ситуации организменной реактивности (аккомодация, миоз и т. д.); охранительный контроль (отказ от реализации функции: уменьшение ЧСС и силы сердечного сокращения, снижение АД, уменьшение тонуса сфинктеров мочевого пузыря и кишечника, усиление пропульсивной и эвакуационной перистальтики кишечника и мочевого пузыря и т. д.).

Тонус всех отделов, взаимное соотношение уровней их функциональной активности и степень сопряженности являются врожденными, но они могут зависеть и от времени года, суток, возраста, пола, а также от условий жизнедеятельности. Именно это может индуцировать разнообразнейшие вегетативные реакции и дисфункции.

В заключение рассмотрения систем регуляции следует отдельно остановиться на совокупности и сочетанной деятельности систем

управления. Как уже упоминалось в предыдущей главе, в структуре любой функциональной системы прослеживается 5 основных звеньев. Основным звеном является управляющее устройство (по терминологии П. К. Анохина — «центральная архитектура»). Центральная архитектура включает в себя ряд логических блоков, решающих вполне определенную задачу: а) блок афферентного синтеза, б) блок принятия решения, в) блок эфферентного синтеза; г) блок оценки результатов, д) блок акцептора результата.

Как указывалось в предыдущей главе, систему управления составляют три регуляторных системы: информационная, эндокринная и нервная. В живой системе они функционируют вместе, организуясь в единую, интегральную систему управления. Ее структуру с позиций кибернетики (наука о принципах управления в живых системах) можно представить следующим образом.

Параметр, который нужно регулировать, называется *управляемой переменной*. Физические устройства, участвующие в процессе регулирования, составляют *управляемую систему*. Значение управляемой переменной измеряется *датчиком*. Датчик передает *соответствующий сигнал обратной связи на контроллер*. Контроллер сравнивает сигнал обратной связи с *эталонным сигналом*, который соответствует контрольной точке для данной схемы. Если сигнал обратной связи отличается от эталонного сигнала и зафиксирована ошибка, контроллер начинает осуществлять коррекцию. Он посылает *сигнал управления* на устройство, обеспечивающее необходимое изменение, на управляющий элемент, или *эффектор*. Сигналы управления передаются непрерывно до тех пор, пока сигнал обратной связи и эталонный сигнал не уравниваются. Таким образом, важнейшее свойство системы управления — это наличие обратной связи, позволяющей автоматически корректировать любое отклонение управляемой переменной от исходного значения. Поскольку главное назначение обратной связи состоит в минимизации отклонения управляемой переменной от контрольной точки, применяют термин «отрицательная обратная связь».

Свойства системы управления. Система управления обладает рядом свойств, на которых базируются описанные выше принципы управления.

Во-первых, это способность системы управления поддерживать управляемую переменную на одном и том же, заранее заданном значении.

Во-вторых, это способность к такому режиму работы, при котором заданное значение может быть изменено произвольным образом. Например, мы меняем заданную точку, когда поворачиваем ручку

регулировки на термостате обогревателя комнаты. Реакция контроллера на изменение эталонного сигнала в целом такая же, как на изменение сигнала обратной связи. В данном случае измеряется различие между двумя сигналами, после чего эффектор воздействует на регулируемую переменную до тех пор, пока она не достигнет нового требуемого значения.

В-третьих, это способность осуществлять опережающее управление. Качество работы цепей управления может улучшаться, если сигналы о тех внешних возмущениях, которые возникают достаточно часто и оказывают известное воздействие на систему, поступают непосредственно в контроллер. В частности, с помощью такого прямого мониторинга улучшается функция системы с замедленной реакцией, поскольку в этом случае возмущение может быть скомпенсировано до того, как оно вызовет заметные изменения управляемой переменной. Характерный пример — предстартовая лихорадка (увеличение работы сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем жизнеобеспечения на предстоящую физическую нагрузку).

Сопряжение систем управления. Различные ФС в процессе жизнедеятельности организма взаимосвязаны. Точно так же и биологические цепи управления часто функционально сопряжены друг с другом. Независимые системы управления могут использовать в качестве сигналов управления в них одни и те же регуляторные агенты (например, гормоны), а также тот факт, что у них может быть общий эффекторный орган.

Хорошо известно, что в развитии реакции организма на любое воздействие ведущая роль принадлежит гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе. В основе деятельности этой системы лежит нейроэндокринное взаимодействие.

Нейроэндокринная регуляция. Первым звеном в системе нейроэндокринной регуляции является гипоталамус. Деятельность гипофиза находится под контролем гипоталамуса. В регуляции тропных гормонов гипофиза участвуют в основном две зоны гипоталамуса — передний гипоталамус и область медиально-базального гипоталамуса, которую называют гипофизотропной.

Передний гипоталамус включает супраоптические, паравентрикулярные, передние гипоталамические, перивентрикулярные, супрахиазматические и другие ядра. В нейросекреторных клетках супраоптических ядер образуется преимущественно вазопрессин, а в клетках паравентрикулярных ядер — окситоцин. Эти гормоны называют нейрогормонами. Основная их часть поступает в нейрогипофиз

и находится в связанной форме с белком — нейрофизинном.

В медиально-базальной области гипоталамуса выделяют вентромедиальные, перивентрикулярные, аркуатные ядра и ретрохиазматическую зону. Гипофизотропная область гипоталамуса регулирует секрецию всех гормонов передней доли гипофиза, вырабатывая факторы, стимулирующие (либерины) или ингибирующие (статины) освобождение гипофизарных гормонов. По своей химической природе они относятся к низкомолекулярным пептидам (за исключением пролактостатина, который является дофамином). В отличие от других гормонов, релизинг-факторы, выделяемые отростками нейронов, передаются из гипоталамуса в аденогипофиз по специальной воротной системе сосудов и оказывают действие на его секреторные клетки. Синтез и выделение релизинг-гормонов находятся под контролем области переднего гипоталамуса, особенно его преоптических и супрахиазматических отделов. Регуляция выделения релизинг-факторов происходит по принципу обратной связи. Нейроны гипоталамуса, образующие релизинг-факторы, находятся под нейроэндокринным контролем: тормозная импульсация или повышение уровня гормона в крови тормозят секрецию релизинг-факторов. Последнее обстоятельство определяется отличительной особенностью гипоталамуса: здесь слабо выражен гематоэнцефалический барьер, и на мембране нейронов этих отделов гипоталамуса, кроме обычных нервных синапсов, имеются также рецепторы к различным гормонам.

Установлено, что в регуляции эндокринных функций принимают также участие и внегипоталамические области. В частности, большое значение придают *лимбической системе*. Последняя включает гиппокамп, миндалевидный комплекс, лимбическую область среднего мозга (подкорковые структуры). Лимбическая система связана с преоптической областью и областью медиально-базального гипоталамуса. Отмечено, что миндалевидный комплекс и эпифиз тормозят секрецию гипоталамусом гонадолиберина. Ряд авторов даже выделяет *гипоталамо-нейрогипофизарную железу* внутренней секреции, рассматривая нейроэндокринное взаимодействие как единую морфологическую и функциональную систему, включающую супраоптические и паравентрикулярные ядра, супраоптико-гипофизарный тракт и нейрогипофиз.

Нейроэндокринная регуляция базируется на взаимодействии приносимых кровью гормонов с ЦНС. Ответ ЦНС включает целый комплекс изменений в образовании и высвобождении нейромедиаторов и/

или нейрогормонов и имеет результатом увеличение или уменьшение секреции других гормонов. В нейроэндокринных цепях регуляции обратную связь с ЦНС осуществляют гормоны, секрецию которых стимулируют продукты, выделяемые передней долей гипофиза (аденогипофиза). Следовательно, должны существовать нейроны, чувствительные к этим гормонам. Действительно, тиреоидные гормоны, а также стероидные гормоны половых желез и надпочечников могут влиять на активность нейронов в различных участках мозга. Рецепторы стероидных гормонов в этих нейронах, подобно другим рецепторам липидных гормонов, находятся в цитоплазме. Гормон-рецепторный комплекс действует непосредственно на геном, стимулируя или угнетая его активность, в результате чего происходят изменения метаболизма нейрона. При этом может меняться его электрическая активность, так что сдвиги в концентрации гормона в крови могут влиять и на нейроны, которые непосредственно с ним не взаимодействуют. Кроме того, в ЦНС существуют нейроны, которые влияют на клетки, секретирующие стероидные гормоны, не прямо, а через гипофиз.

Некоторые исследователи обратили внимание на то, что вещества, которые вначале были идентифицированы как гипоталамические стимулирующие или ингибирующие гормоны, внезапно начали обнаруживаться в неожиданных местах. Например, оказалось, что ТТГ и соматостатин широко представлены в головном и спинном мозге (в мозжечке соматостатин отсутствует). Опиатные пептиды (эндорфины и энкефалины) тоже широко распространены во всей мозговой ткани, а не только в гипофизе. В клетках ЦНС в настоящее время выявлены и другие пептиды, которые издавна связывали, например, с ЖКТ и с другими тканями вне ЦНС. К ним относятся гастрин, вещество Р и холецистокинин. Последний, как полагают, участвует в регуляции потребления пищи. Подобно этому, в мозге теперь обнаружены ренин и ангиотензин II, играющие ключевую роль в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, связанной с гомеостазом жидкости и электролитов. Было показано, что ангиотензин II в значительной мере определяет питьевое поведение, а не только участвует в регуляции АД и секреции антидиуретического гормона. Вряд ли ангиотензин II поступает в мозг извне и концентрируется здесь, поскольку в мозге обнаружены все необходимые ферменты для его синтеза. На основании эмбриологических данных было сделано предположение, что все клетки, вырабатывающие сходные пептиды, будь то в ЖКТ или в мозге, происходят из одной и той же группы нейроэктодермальных клеток. Систему таких клеток назвали

APUD-системой (по первым буквам слов amine precursor uptake decarboxylase, т. е. захват и декарбоксилирование предшественников аминов).

В этом разделе монографии, посвященном описанию общих принципов построения ФС, перечислим некоторые КПР основных ФС системно-организменного уровня.

Так, со стороны **ФС дыхания могут наблюдаться следующие КПР:**

— увеличение дыхательного объема легких (учащение и углубление дыхания, мобилизация резервных альвеол) и увеличение их кровенаполнения с изменением парциального давления газов;

— повышение эффективности газообмена и усиление метаболической функции легких; перераспределение объемов крови в легочной ткани и увеличение газовой емкости крови;

— активация ферментных систем газообмена клеточных мембран и внутриклеточных дыхательных цепей.

В ФС питания могут реализовываться такие КПР, как:

— активизация моторно-секреторной функции органов ЖКТ (повышение количества и активности пищеварительных ферментов, усиление моторики);

— интенсификация кишечного и мембранного пищеварения;

— усиление всасывания; мобилизация жировых и углеводных депо.

В ФС выделения (очистения) могут наблюдаться следующие КПР:

— активация процессов элиминации внутренней и внешней секреции во всех секреторных органах (почки, кишечник, кожа, слизистые оболочки);

— интенсификация почечной и печеночной фильтрации;

— активация экскреторной и эвакуаторной функции органов ЖКТ и дыхания;

— повышение буферной емкости крови.

Со стороны ФС организации внутренней среды организма могут наблюдаться такие КПР:

— увеличением насосной функции сердца (венозный возврат и ударный объем);

— функциональное перераспределение объемов венозного и артериального, регионарного и внутриорганного кровенаполнения;

— увеличение объема циркулирующей крови;

— системные и периферические сосудистые реакции (изменение микроциркуляции, функциональная (рабочая) гиперемия).

Как КПР можно расценить активизацию деятельности органов

кроветворения, изменение абсолютного количества и соотношение количества плазмы и форменных элементов (эритроциты, лейкоциты и т. д.), их перераспределение в кровеносном периферическом русле. При этом может отмечаться изменение состава и активация ферментных систем крови (активация трансаминаз, гиалуронидазы, тромбокиназы и т. д.), изменение буферной емкости крови и увеличение сродства к газам (кислороду и двуокиси углерода).

В ФС гомеостатической регуляции (тепловой, кислотно-щелочной, водно-солевой и минеральный, белковый, углеводный и липидный гомеостаз) КПР проявляются в изменении физиологической активности обменных процессов. Типичной комплексной компенсаторно-приспособительной реакцией можно считать избирательную приспособительную стимуляцию какого-либо вида обмена, или, например, реакцию несократительного термогенеза при воздействии холодного фактора.

Со стороны произвольных адаптивно-поведенческих ФС, например *ФС движения*, реализуются такие КПР, как изменение тонуса скелетной и гладкой висцеральной мускулатуры, ее гипертрофия, увеличение активности всех систем, обеспечивающих повышенную мышечную работу.

В *ФС сенсорно-коммуникативных связей* как КПР может рассматриваться активация деятельности сенсорных анализаторов, повышение их специфической и перекрестной чувствительности, формирование зон периферического и центрального торможения или возбуждения, качественное и количественное изменение активной поведенческой реакции.

В *функциональной системе социальных и профессиональных функций* КПР проявляются в первую очередь изменением социальной и профессиональной роли, а также набора используемых индивидуумом социальных механизмов и профессиональных навыков посредством сложных поведенческих актов, направленных на максимальную социальную адаптацию и достижение удовлетворения своих биологических функций.

Особо следует сказать об особой системе интегральной КПР — **стресс-реакции организма**, направленной на повышение его резистентности при воздействии различных повреждающих факторов. Иногда стресс называют общим адаптационным синдромом. «Стресс-реакция есть всегда, так как на организм всегда воздействуют различные раздражающие факторы, но уровень ее активности наиболее низок в минуты покоя, но он всегда выше нуля» (Г. Селье, 1974г.). Поэтому стресс — это комплекс физиологических КПР, реализуемых в организме

на постоянной основе. Под комплексом физиологических реакций понимаются прежде всего механизмы так называемой *стресс-реализующей системы* и механизмы *стресс-лимитирующей системы*, ограничивающие эффекты стресс-реакции.

С помощью стресс-реализующих механизмов мобилизуются энергетические и пластические ресурсы организма для специфической компенсаторно-приспособительной перестройки различных систем организма. Стресс-реализующая система — это многокомпонентная организменная функциональная система, имеющая все ее структурно—организационные признаки. Так, информация, получаемая от всей совокупности чувствительных и сенсорных рецепторов-анализаторов («рецептор результата»), направляется в центр («обратная афферентация») и поступает в неокортекс, ретикулярную формацию, лимбическую систему и гипоталамус («центральная архитектура»), где происходит оценка значимости раздражителя («блок афферентного синтеза»). Если информация оценивается как угрожающая («блок принятия решения»), то в дальнейшем реализуется цепь последовательных реакций («блок афферентного синтеза»). Если же компенсаторно-приспособительный результат не принес ожидаемого эффекта, то включается «подстроечная» реакция («блок акцептора результата» и «блок результата действия»). С учетом состава «центральной архитектуры» можно предположить, что для реализации стресс-реакций крайне важна оценка фактора воздействия, его потенциальной угрозы.

Активация стресс-реализующей системы, начинающаяся с возбуждения высших вегетативных центров, обуславливает повышение активности ФС дыхания (активация внешнего дыхания), движения (повышение метаболической активности мышц), внутренней среды (активация сердечно-сосудистой системы) и т. д. Одновременно со стресс-реализующей системой активируется и стресс-лимитирующая система и, прежде всего, *парасимпатическая система*.

Если стресс-фактор продолжает действовать, то этот первый подготовительный (условнорефлекторный) этап дополняется вторым этапом (*реакция «бегства-битвы»*). Центральным эффекторным органом этого этапа является мозговой слой надпочечников. Вначале происходит возбуждение дорсомедиальной части миндалевидного ядра (лимбическая система). Отсюда мощный поток импульсов идет к эрготропным ядрам гипоталамуса, далее в спинной мозг, а затем к мозговому слою надпочечников. В ответ на импульсацию происходит выброс норадреналина и адреналина, в результате чего возрастает артериальное

давление, увеличивается сердечный выброс, централизуется кровоток, в крови нарастает количество жирных кислот (активация липолиза), триглицеридов, холестерина и глюкозы (мобилизация депо). Комплекс этих КПР называют симпатoadреналовыми реакциями.

Наряду с активацией симпатoadреналовой системы происходит активация адренкортикальной системы, которая является центральным звеном стресс-реакции. Она активируется в том случае, когда симпатoadреналовый механизм оказывается недостаточно эффективным. Последовательность механизма реализации такова: возбуждение неокортекса — возбуждение септально—гипоталамического комплекса — секреция кортиколиберина — выделение АКТГ — секреция глюкокортикоидов и, частично, минералкортикоидов. Главное звено этой цепи — это секреция *глюкокортикоидов* (кортизола, гидрокортизона и т. д.) — гормонов, повышающих резистентность организма посредством: мобилизации энергетических ресурсов (активация глюконеогенеза, липолиза), угнетения воспалительной реакции (снижают проницаемость капилляров, интенсивность фагоцитоза, продукцию лимфоцитов) и стимуляции ЦНС (повышают интенсивность обработки информации, активность репторов-анализаторов).

Одновременно с активацией глюкокортикоидного звена происходит активация *соматотропного механизма*: возбуждение неокортекса— возбуждение септально—гипоталамического комплекса — выделение гипоталамического соматолиберина — секреция аденогипофизарного соматотропного гормона, который также мобилизует энергетические ресурсы организма, но при этом стимулирует репаративные процессы (повышает синтез белка, активирует рост). Наряду с этим происходит активация *тиреоидного механизма*: возбуждение неокортекса — возбуждение септально—гипоталамического комплекса —секреция гипоталамусом тиреолиберина— выработка ТТГ в аденогипофизе — секреция тиреоидных гормонов щитовидной железы (трийодтиронин и тироксин), которые повышают энергообразование, активируют деятельность всех эффекторных систем клетки.

Активация всех этих трех эндокринных механизмов и представляет собой *общий адаптационный синдром*, в котором выделяют три стадии: а) *тревоги* — мобилизация всех гомеостатических функциональных систем; б) *резистентности* — сохранение гомеостаза при более высоком уровне интенсивности жизнедеятельности; в) *истощения* — падение активности гомеостатических систем с падением уровня интенсивности всех процессов жизнедеятельности.

В процессе эволюции в организме сформировались механизмы, которые ограничивают эффекты стресс-реализующей системы, предохраняя организм от их побочного воздействия на органы-мишени. Их объединяют в *стресс-лимитирующую систему*, которая состоит из следующих звеньев:

— ГАМК-эргическая система. Гамма-аминомасляная кислота, продуцируемая тормозными нейронами ЦНС, ферментативным путем превращается в ГОМК (гамма-оксимасляную кислоту), которая оказывает тормозное влияние на различные структуры мозга, в том числе гипоталамус. В результате чего стресс-возбуждение ограничивается вплоть до блокады запуска стресс-реакции.

— Эндогенные опиаты (энкефалины, эндорфины, динорфины), вырабатываемые в гипофизе из бета-липотропина. Они повышают активность охранительных структур мозга: снижают болевую чувствительность, повышают работоспособность, в целом повышают порог запуска стресс-реакции.

— Простагландины E вырабатываются в результате клеточного повреждения и запуска в них арахидонового каскада. Они понижают чувствительность ряда тканей к чрезмерному возбуждающему воздействию катехоламинов (норадреналина) путем блокады клеточных альфа-адренорецепторов, таким образом понижая выраженность стресса.

— Антиоксидантная система (супероксиддисмутаза, каталаза, витамин E, цистеин, цистин и др. ферменты) принимает участие в «гашении» свободных кислородсодержащих радикалов, которые образуются при активации многих биохимических процессов в стресс-реакции, являющиеся фактором повреждения клеток ткани.

— Парасимпатический отдел вегетативной нервной системы представляет собой важнейший механизм защиты организма в целом и тканей в частности во время стресса. Активация парасимпатической системы при стресс-реакции происходит одновременно с запуском стресс-реализующей системы естественным путем: возбуждение неокортекса — возбуждение гипоталамуса — возбуждение парасимпатических центров ВНС. Их роль состоит в ограничении специфической функциональной активности органов и тканей.

Нередко, в результате длительного действия фактора повреждения на фоне процессов истощения могут возникать системные и организменные повреждения. Кроме того, в результате чрезмерной интенсивности системных КНР в рамках стресса могут наблюдаться побочные эффекты, также приводящие к вторичному повреждению

развитию соматических заболеваний (гипертоническая болезнь, язвенный процесс, аллергия, опухоли и т. д.) и психических расстройств (неврозы, депрессии, психозы). Возникновению системного или организменного повреждения в большинстве случаев предшествует клеточно-тканевое повреждение.

Системные повреждения той или иной ФС могут случаться в разных ее звеньях. Так, может быть искажена информация, получаемая от всей совокупности чувствительных и сенсорных рецепторов-анализаторов вследствие повреждения совокупного «рецептора результата». Повреждение ФС может возникать вследствие нарушения «обратной афферентации» или повреждения «центральной архитектоники», так называемое «информационное повреждение». В ней самой может возникнуть «полом» в блоке «афферентного синтеза», где происходит оценка значимости раздражителя, или в блоке «принятия решения», где оценивается информация и в дальнейшем реализуется цепь последовательных реакций (блок «афферентного синтеза», «акцептора результата», «результата действия»).

Системные и организменные повреждения порой трудно дифференцировать, так как даже повреждение одной ФС может инициировать повреждение организменного уровня. Они могут формировать патологические организменные явления, которые в медицине принято называть экстремальными или неотложными состояниями. Различают множество видов этих состояний, принимая за основу критерия различия этих состояний этиологический фактор, клинические проявления, основные звенья патогенеза. Подробно патологические состояния той или иной ФС системного уровня будут описаны в разделе «системная реабилитология». Здесь мы укажем лишь наиболее важные и экстремальные состояния на организменном уровне: **шок, кома, агония и клиническая смерть.**

Экстремальные состояния (ЭС) могут возникать как при действии внешнего фактора (резкие колебания температуры, атмосферного давления, ионизирующая радиация, обширные травмы), так и внутреннего состояния (озлокачествление болезней, массивные кровотечения, кровоизлияния). Те или иные причины, вызывая вначале развитие стресс-реакции (КПР), в дальнейшем через ее напряжение, истощение и срыв адаптивных механизмов реализации могут привести к повреждению той или иной функциональной системы, к недостаточности жизненных биологических функций организма (повреждение функциональной системы дыхания, питания, поддержания гомеостаза и т. д.).

Распространение повреждения на более высокий организационный уровень может быть следствием несостоятельности СГР нижележащих уровней или чрезмерной их активности (формирование патологического круга). Например, прорыв блокады очага воспаления патогенными агентами может привести к тяжелым последствиям для всего организма, так как распространение из воспалительного очага медиаторов воспаления вводит в программное поле воспаления здоровые ткани (плюриорганный недостаток).

Острая полиорганный недостаток может привести к развитию **шока** — патологического процесса, возникающего вследствие (полисистемного) повреждения гомеостатических ФС организма. Видов шока выделяют более двадцати. Нередко принципиальные идентичные процессы относят к разным видам или, напротив, различные по своей патофизиологической основе не дифференцируют. Как и в случае с воспалением, под этим термином понимают совокупность патологических и санологических феноменов, с большим акцентом на первые. Если рассматривать шок в логике предлагаемой реабилитационной методологии, то в процессе его развития, как и в приведенном выше в качестве примера воспалении можно выделить две фазы, два относительно самостоятельных процесса: **шок — патогенез и противошок — саногенез**. Шок и противошок — условные названия, так как разделение этих процессов невозможно вследствие их взаимной детерминированности. В патологической части шока относительно пассивно могут развиваться следующие патологические состояния: гипотония, гипотермия, депрессия ЦНС, повышение проницаемости сосудов, активация дессимиляционных процессов и т. д. В части противошока наблюдается развитие противоположных саногенетически активных явлений, направленных на восстановление нарушенного равновесия и согласования деятельности гомеостатических ФС.

Цепь патологических явлений, развивающихся в процессе шока, можно представить следующим образом. Вследствие огромного объема обратной афферентной импульсации развивается перевозбуждение ЦНС, которое из-за последующего реактивного торможения нарушает нейроэндокринную регуляцию всего организма. В частности, наблюдается посткапиллярная (венозная) вазоконстрикция, которая обуславливает повышение фильтрационного гидростатического давления. Возникающая в ткани плазморрагия ведет, с одной стороны, к уменьшению объема циркулирующей крови, с другой — к капиллярному стазу. Развивающееся при этом состояние тканевой гипоксии в свою очередь вызывает

увеличение сосудистой проницаемости, плазморрагии. Сгущение крови индуцирует гиперкоагуляцию. Все вместе взятое обуславливает расстройство клеточного метаболизма, гемодинамики, внешнего и тканевого дыхания и т. д. Расстройство дыхания усугубляет гипоксию, которая приводит к накоплению недоокисленных токсических веществ в клетках и в итоге приводит их к гибели, а это, в свою очередь, становятся новым повреждающим фактором. Примечательным является факт возникновения при шоке уже известных нам «порочных кругов» — ряда сформировавшихся в процессе развития процесса механизмов, провоцирующих появление новых повреждений или усиливающих уже имеющиеся.

В клинической картине шока, как и в патофизиологических механизмах его развития, также различают также две фазы. Первая *эректильная фаза* характеризуется симпатoadреналовыми феноменами стресс-реакции, описанными выше. В эту фазу могут формироваться различные системные СГР. Например, общая интоксикация (системное действие медиаторов воспаления) может обусловить включение такой системной саногенетической программы, как лихорадка (функциональная система теплового гомеостаза). В случае ее неэффективности и перехода повреждения на организменный уровень реализуется саногенетическая программа организменного уровня — противошока. Дальнейшее углубление патологического процесса приводит к развитию *торпидной фазы* шока, характеризующейся глубоким, вплоть до развития фаз парабриоза, запредельным торможением, которое можно рассматривать как определенную организменную саногенетическую программу (механизм этой программы будет рассмотрен ниже). Оценивая взаимосвязь фаз шока, следует отметить, что поскольку саногенетические механизмы, направленные против развития патологических явлений шока, формируются в эректильную фазу, то ее длительность определяет тяжесть явлений наблюдаемых в торпидной фазе. Более подробно саногенетические феномены шока будут представлены в части «Системной реабилитологии».

В случае усугубления патологических явлений шока торпидная фаза может перейти в *коматозное состояние*. Кома отличается от других экстремальных состояний полной и стойкой утратой сознания. По существу, почти любой патологический процесс может привести к развитию коматозного состояния, которое в дальнейшем может перейти в агонию и закончиться смертью. Причины коматозных состояний весьма разнообразны, но механизмы их развития в основном сходны. При коме, как и при других экстремальных состояниях, имеют место расстройства

деятельности различных функциональных систем, вносящих свой вклад в патогенез и общую клиническую картину. Так как ведущим звеном в механизме развития дальнейшего повреждения организма являются гипоксия и дефицит энергии в нейронах головного мозга, «центральной архитектуры» всех системных функций, то кому можно рассматривать (как это не странно прозвучит) как саногенетическую программу, направленную на управляемое ограничение деятельности большинства функциональных систем с сосредоточением всех ресурсов организма на поддержании основного гомеостаза. Другими патологическими звеньями механизма комы являются интоксикация, ацидоз и нарушение водно-электролитного баланса, которые могут также включать клеточную саногенетическую программу управляемого функционального ограничения (погружение мембранных рецепторов, блокада внутриклеточной афферентации).

Дальнейшее развитие процесса повреждения организма может привести к угасанию биологических функций организма (разрушение функциональных систем гомеостаза). Так, например, в процессе развития клинической смерти наблюдается, прежде всего, дезорганизация функциональной системы внутренней среды (гемодинамика) и функциональной системы дыхания (внешнее дыхание). В конечной (терминальной) фазе наблюдается и последовательное угасание функции ЦНС.

На примере динамики дезорганизации ЦНС («центральной архитектуры» функциональных систем) можно проследить этапность сокращения саногенетического поля. Так как гибель нейронов невосполнима (отсутствует регенерация), возникающие регуляторные нарушения компенсируются за счет перестройки структурных связей уцелевших нейронов. Участки, более чувствительные к гипоксии (кора и подкорка), первыми исключаются из регуляторных контуров (отключение сознания, мышления, сенсорных анализаторов). В дальнейшем при нарастании глубины повреждения все более глубокие слои мозговых структур выводятся из функционирования при сохранении лишь жизненно важных центров, направленных на поддержание самой биологической жизни. Ярким примером проявления саногенетической борьбы («до последнего») организма с гибелью является развитие терминального генерализованного возбуждения. Это состояние выхода из режима управляемого функционального ограничения всех, иногда даже очень высоко лежащих нервных структур (отмечается возврат сознания), в последней попытке сохранить жизнь. После этого деятельность ЦНС полностью прекращается. Таким образом, исходом вечной борьбы

патогенеза и саногенеза на уровне целого организма может быть и смерть. Более подробно саногенетические феномены и механизмы саногенетических реакций при экстремальных состояниях будут описаны в части «Системная реабилитология».

ЧАСТЬ II. СИСТЕМНАЯ РЕАБИЛИТОЛОГИЯ

ГЛАВА 1. Функциональная система внутренней среды организма: структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и саногенез системы

Жизнедеятельность многоклеточного организма полностью зависит от окружающей среды. Внешняя среда в ходе эволюции сформировала видовые особенности обмена веществ между организмом и внешней средой. Но этот обмен прямого влияния на клетки тканей организма не оказывает, так как большинство клеток организма (исключая клетки покровных тканей) с внешней средой не контактируют. Клетки окружены (погружены) в жидкость в межклеточных пространствах. Именно она является той промежуточной средой, через которую в клетку поступают кислород, энергетические и пластические ресурсы, и, напротив, из нее поступают конечные продукты белкового, жирового, углеводного, солевого обмена и др. Таким образом, для клеток организма человека и животных «внешней средой» обитания является внеклеточная жидкость, которую Клод Бернар назвал «внутренней средой организма» и рассматривал ее существование как необходимое условие жизни клеток организма, не зависящее от изменений внешней среды.

К внутренней среде организма относят все жидкости внеклеточного пространства: а) интерстициальную (или тканевую), б) трансцеллюлярную (спинномозговую, внутриглазную, внутрисуставную, плевральную, перикардальную, перитонеальную), в) кровь, г) лимфу. Жидкости внутренней среды организма характеризуются постоянством физико-химических показателей: осмолярности, рН, концентрации различных ионов и органических соединений, температуры. Постоянны и объемы, занимаемые различными жидкостями внеклеточного пространства. Показатели внутренней среды организма, диапазон границ отклонения которых от средней величины крайне мал. Отклонения от границ нормы физико-химических показателей, объемов или давления жидкостей внутренней среды организма воспринимаются рецепторами (осмо-, хемо-, волюмо- и барорецепторами), улавливающими изменение ионного,

газового, антигенного состава жидкостей, их объема, оказываемого ими механического давления на стенки кровеносных сосудов, что приводит к включению системных КПР на основе нервной, гормональной и иммунной регуляции за счет формирования биохимических, биофизических и физиологических регуляторных реакций, реализуемых различными системами организма (дыхания, кровообращения, крови, выделения, иммунной системой и др.), которые и устраняют сдвиги, возникшие во внутренней среде организма.

Показатели внутренней среды контролируются в организме механизмами, реализуемыми на уровне генома клеток, клеточном, тканевом, органном, системном, и организменном. Например, сниженное содержание кислорода в крови уменьшает поступление его в клетки почек, являющихся высокочувствительными к недостатку кислорода, что приводит к активации в них участка генома, ответственного за синтез эритропоэтиновой и-РНК. Биосинтез эритропоэтина клетками почек резко усиливается, костный мозг, стимулированный эритропоэтином, воспроизводит больше эритроцитов, и с увеличением массы гемоглобина в крови возрастает количество переносимого кровью кислорода. На данном примере можно видеть, что изменение физиологической константы (содержание кислорода в крови) включило механизмы, контролирующие этот параметр внутренней среды организма на уровне генома клеток почек, на тканевом уровне (костный мозг) и в системе крови в целом.

У. Кэннон предложил обозначать постоянство внутренней среды организма, обеспечиваемое совокупностью физиологических реакций систем организма, возникающих при действии на него внешних и внутренних возмущающих влияний, термином «гомеостазис» («гомеостаз» — от греч. *homoios* — подобный, *stasis* — неподвижность). Гомеостазис есть состояние относительного и динамического постоянства показателей внутренней среды организма, отклонение от которого устраняется регуляторными КПР.

Основу жидкостей внутренней среды организма составляет вода. Она **входит в состав крови, интерстициальной жидкости и лимфы, является растворителем всех органических и неорганических веществ, переносит растворенные в ней питательные вещества к клеткам тканей и продукты обмена — к органам выделения. В воде, входящей в состав клеток организма, осуществляются все процессы обмена. Благодаря высокой теплоемкости и теплопроводности, она участвует в терморегуляции, обеспечивая выведение тепла из организма (теплоотдачу) с помощью потоотделения, испарения пота,**

тепловой одышки. В организме человека воды содержится около 60% от массы тела. Она распределена по организму неравномерно. *Внутриклеточная жидкость* составляет 40% от массы тела. *Внеклеточная* — 20% (внутрисосудистая — 5%, межклеточная — 15%). К межклеточной жидкости также относят жидкость серозных полостей, жидкость передней камеры глаза, спинномозговую жидкость и лимфу. **Между всеми водными секторами организма осуществляется постоянный водный обмен, который контролируется гистогематическими барьерами** — образованиями между кровью и внеклеточным пространством, отделяющими плазму крови от внеклеточной жидкости разных тканей организма. Последняя отделяется от внутриклеточной жидкости мембранами клеток.

Гистогематические барьеры и мембраны клеток обладают избирательной проницаемостью для ионов и органических соединений. Поэтому электролитный и органический составы плазмы крови, внеклеточной и внутриклеточной жидкости различаются между собой. По особенностям проницаемости для белков на уровне кровь — ткань все гистогематические барьеры делят на три группы: изолирующие, частично изолирующие и неизолирующие.

К *изолирующим барьерам* относят гематоликворный (между ликвором и кровью), гематонейрональный, гематотестикулярный (между кровью и тестикулами), гематоэнцефалический (между кровью и мозговой тканью) и гематоофтальмический (между кровью и внутриглазной жидкостью), барьер хрусталика глаза.

К *частично изолирующим барьерам* относятся на уровне желчных капилляров печени, коры надпочечников, пигментного эпителия глаза между сосудистой и сетчатой оболочками, щитовидной железы, концевых долек поджелудочной железы и гематоофтальмический барьер на уровне цилиарных отростков глаза.

Неизолирующие барьеры хотя и позволяют белку проникать из крови в интерстициальную жидкость, однако ограничивают его транспорт в микроокружение и цитоплазму паренхиматозных клеток. Такие барьеры существуют в миокарде, скелетных мышцах, мозговом слое надпочечников, околощитовидных железах.

Структурным элементом гистогематических барьеров является *стенка кровеносных капилляров*. Морфологические и функциональные особенности клеток эндотелия капилляров: размер пор в их мембране, наличие фенестр (окна), наличие межклеточного основного вещества, цементирующего щели между эндотелиоцитами капилляров, и толщина

базальной мембраны определяют проницаемость барьера для воды и растворенных в ней молекул веществ различных размеров и строения. Базальная мембрана капилляров разных органов имеет неодинаковую толщину, а в некоторых тканях прерывиста. Эта структура барьера играет роль молекулярного фильтра, пропускающего молекулы определенного размера. В состав базальной мембраны входят гликозаминогликаны, способные уменьшать степень полимеризации и адсорбировать ферменты, повышающие проницаемость барьера. Снаружи в базальной мембране располагаются отростчатые клетки — перициты. Точных сведений о функции этих клеток нет, предполагается, что они выполняют опорную роль и продуцируют основное вещество базальной мембраны.

Основные функции гистогематических барьеров: защитная и регуляторная.

Защитная функция заключается в задержке барьерами перехода вредных веществ эндогенной природы, а также чужеродных молекул из крови в интерстициальную среду и микроокружение клеток. При этом не только сама сосудистая стенка с ее избирательной проницаемостью, но и ячеисто-коллоидные структуры интерстиция, адсорбируя такие вещества, препятствуют их поступлению в микросреду возле клеток. Если же произошло проникновение крупномолекулярных чужеродных веществ в интерстициальное пространство, и они не подверглись здесь адсорбции, фагоцитозу и распаду, то такие вещества поступают в лимфу, а не в клеточное микроокружение. Лимфа в этом плане представляет собой «вторую линию обороны», поскольку содержащиеся в ней антитела, лимфоциты и моноциты обеспечивают обезвреживание чужеродных веществ.

Регуляторная функция гистогематических барьеров заключается в осуществлении контроля состава и концентрации молекул различных соединений в интерстициальной жидкости путем изменения проницаемости барьеров для ионов, питательных веществ, медиаторов, цитокинов, гормонов, продуктов метаболизма клеток. Таким образом гистогематические барьеры регулируют поступление различных веществ из крови в интерстициальную жидкость и своевременный отток продуктов клеточного обмена из межклеточного пространства в кровь.

Проницаемость различных веществ через гистогематические барьеры зависит, прежде всего, от химического строения молекул переносимых веществ, их физико-химических свойств. Так, для растворимых в липидах веществ гистогематические барьеры более проницаемы, поскольку такие молекулы легче проходят через липидные слои мембран клеток.

Содержащиеся в крови вещества (вода, кислород, CO₂, глюкоза, аминокислоты, мочевины и др.) могут проникать через барьер двумя путями: трансцеллюлярно (через клетки эндотелия) и парацеллюлярно (через межклеточное основное вещество).

Трансцеллюлярный транспорт веществ может быть пассивным (т. е. по концентрационному или электрохимическому градиенту без затрат энергии) и активным (против градиента с затратами энергии). Трансцеллюлярный перенос веществ осуществляется и с помощью пиноцитоза, т. е. процесса активного поглощения клетками пузырьков жидкости или коллоидных растворов.

Парацеллюлярный транспорт, или перенос веществ через межклеточные щели, заполненные основным веществом, окутывающим волокнистые структуры фибриллярного белка, возможен для молекул разных размеров от 2 до 30 нм, поскольку в капиллярах размеры межклеточных щелей неодинаковы.

Регуляция проницаемости гистогематических барьеров опосредуется через вегетативную нервную систему, например, симпатические влияния уменьшают их проницаемость. Изменяют проницаемость гистогематических барьеров в сторону как увеличения, так и уменьшения циркулирующие в крови гормоны (например, кортикостероиды уменьшают проницаемость гематоэнцефалического барьера), тканевые биологически активные вещества (биогенные амины — серотонин, гистамин, гепарин и др.), ферменты (гиалуронидаза и др.), образуемые как самими эндотелиальными клетками, так и клеточными элементами интерстициального пространства. Например, гиалуронидаза (фермент, вызывающий деполимеризацию гиалуроновой кислоты основного вещества межклеточных пространств) при ее активации резко повышается проницаемость барьеров, серотонин снижает их проницаемость, а гистамин повышает ее. Гепарин, ингибируя активность гиалуронидазы, снижает проницаемость барьеров, а цитокиназы, активируя плазминоген и усиливая растворение фибриновых волокон, повышают проницаемость барьера. Повышают проницаемость барьеров и метаболиты, вызывающие сдвиг pH в кислую сторону (например, молочная кислота).

Во внутриклеточной жидкости преобладающими катионами являются калий (150 мэкв/л) и магний (40 мэкв/л). В ней также содержится большое количество ионов HPO₄ (100 мэкв/л) и белков анион-протеинатов (т. е. молекул белков, имеющих отрицательный заряд) (55 мэкв/л). Столь высокие концентрации ионов калия во внутриклеточной жидкости связаны с их участием в биосинтезе белков и углеводов, магния — участием более

чем в 300 энзимных внутриклеточных реакциях. Фосфатные ионы и анион-протеинаты входят в состав основных буферных систем, поддерживающих рН внутриклеточной жидкости. Осмотическое давление во внутриклеточной и внеклеточной жидкости примерно равно, что поддерживает постоянство объемов воды в этих секторах. Поэтому важнейшим следствием поддержания постоянства осмотического давления внеклеточной жидкости является стабильность объема воды, содержащейся в клетках организма. В отличие от внеклеточной жидкости, физико-химические показатели которой строго поддерживаются на постоянном уровне регуляторными механизмами, что и обеспечивает оптимальные условия для деятельности клеток организма, физико-химические показатели внутриклеточной жидкости характеризуются весьма широким диапазоном колебаний, которые обусловлены видом и уровнем функциональной активности клеток. Так, при переходе клетки из ее нормального состояния в состояние возбуждения или торможения ее активности, концентрация ионов — К, Mg, Ca — в цитоплазме резко изменяется. Например, концентрация ионов калия, являющаяся «жесткой» константой внеклеточной жидкости во внутриклеточной жидкости, во время активации клеточной функции может изменяться от 115 до 150 мэкв/л. Концентрация ионов кальция в цитоплазме клетки, находящейся в состоянии физиологического покоя, составляет $7 \cdot 10^{-8}$ моль/л, а при действии возбуждающего сигнала (медиатора, гормона) концентрация Ca^{++} в цитоплазме возрастает до 10^{-5} — 10^{-6} моль/л, т. е. в 20 раз. В то же время даже незначительное увеличение концентрации ионов Ca во внеклеточной жидкости — с 1,2 до 1,4 ммоль/л, включает регуляторные механизмы, восстанавливающие нормальную концентрацию Ca^{++} во внеклеточной жидкости.

Интерстициальная, или тканевая, жидкость составляющая около 1/6 объема тела человека, занимает пространство, расположенное между клетками организма, стенками кровеносных и лимфатических сосудов (интерстициум). Структура интерстиция представлена сетью коллагеновых и эластических волокон, филаментов протеогликанов. Коллагеновые волокна представляют собой белок, образуемый фиброцитами соединительной ткани. Масса коллагеновых волокон составляет 6% массы тела, а общая поверхность этих волокон превышает 1 000 000 квадратных метров. Сеть этой своеобразной коллагеновой «губки» накапливает в интерстиции воду и электролиты, особенно натрий. Пучки волокон коллагена простираются вдоль всего интерстиция и обеспечивают

механическую прочность (сопротивление) тканей. К плотным структурам интерстиция относятся также филаменты протеогликанов, очень тонкие и едва различимые в световом микроскопе. Их свернутые спиралью молекулы на 98% состоят из гликозаминогликанов — гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфатов А, В и С, а также белка. Молекулы протеогликанов и гликозаминогликанов имеют отрицательный заряд (анионы), благодаря чему поддерживается ионное равновесие с катионами интерстициальной жидкости.

Интерстициальная жидкость заключена в основном в мельчайших пространствах между филаментами протеогликанов и имеет характер геля. Поэтому ее еще называют тканевым гелем. Таким образом, филамент протеогликанов интерстиция формирует первую, коллоидную, или гелеподобную, фазу интерстиция, которая благодаря высокой гидрофильности связывает или освобождает воду под влиянием ферментов и биологически активных веществ (гиалуронидаза, гепарин, гистамин и др.). Быстрый транспорт молекул воды, O_2 и CO_2 , электролитов, питательных веществ, экскретов клеток между кровеносными капиллярами и клетками тканей обеспечивается простой диффузией через гель этих соединений. Скорость диффузии указанных веществ от стенок капилляров до клеток на расстоянии до 50 мкм осуществляется за несколько секунд. Вторая фаза интерстиция — водная, в виде свободной жидкости, «текущей» по тонким «каналам» вдоль коллагеновых волокон, составляет не более 1% интерстициальной жидкости. При развитии отека (скопление воды и электролитов в межклеточном пространстве) содержание свободной жидкости в интерстициальном пространстве резко увеличивается, а «каналы» оказываются резко расширенными. В обеих фазах интерстициального пространства у взрослого человека содержится в среднем 11 — 12 литров жидкости, т. е. около 16% массы тела.

В ионном составе интерстициальной жидкости преобладают ионы натрия (142—144 мэкв/л) и ионы хлора (120 мэкв/л). Высокая суммарная концентрация данных ионов определяет величину осмотического давления интерстициальной жидкости. Поэтому при уменьшении концентрации Na в плазме крови и интерстициальной жидкости (например, при недостаточности коры надпочечников уменьшается секреция гормона альдостерона, усиливающего реабсорбцию Na^+ в канальцах почек и Na^+ в больших количествах с мочей выводится из организма) в интерстициальной жидкости появляется «осмотически свободная вода», которая выводится из организма через почки, а также по осмотическому градиенту диффундирует в клетки и вызывает их набухание. При

увеличении же концентрации Na^+ в интерстициальной жидкости (например, вследствие избыточного поступления NaCl в организм с соленой пищей), ее осмотическое давление повышается, вода задерживается в интерстициальном пространстве, что приводит к развитию отеков. Концентрация K^+ в интерстиции (3,8—5 ммоль/л) в 30 раз меньше, чем во внутриклеточной жидкости. Это «жесткая» константа интерстициальной жидкости, и ее сдвиги вызывают нарушение функций клеток. Так, например, увеличение концентрации K^+ в интерстициальной жидкости миокарда (следствие гиперкалиемии — увеличения концентрации K^+ в плазме крови) уменьшает соотношение концентраций — K^+ внутриклеточный / K^+ внеклеточной жидкости, что приводит к деполяризации мембраны, нарушает восстановление мембранного потенциала клеток миокарда. В результате замедляется проведение возбуждения в сердечной мышце, что может вызвать остановку сердца. Жесткими константами являются и содержание Mg^{++} (0,75—1,2 ммоль/л) и Ca^{++} (0,8—1,2 ммоль/л) во внеклеточной жидкости. Оба иона участвуют в поддержании нервно-мышечной возбудимости. Например, ионы Mg^{++} влияют на транспорт K^+ через мембрану клетки и увеличение их концентрации во внеклеточной жидкости (следствие гипермагниемии) угнетает возбудимость нервной системы, скелетных мышц. Напротив, уменьшение концентрации Mg^{++} или Ca^{++} в крови вызывает повышение нервно-мышечной возбудимости. В интерстициальной жидкости содержится кислород, большое количество питательных веществ для клеток (глюкоза, аминокислоты, жирные кислоты), в ней содержится и CO_2 , поступающий из клеток и диффундирующий из интерстиция в кровь для удаления из организма, продукты белкового метаболизма клеток (мочевина, креатин, креатинин и др.). Из интерстициальной жидкости продукты обмена поступают в кровь и транспортируются ею к органам выделения (ЖКТ, почки, легкие, кожа), которыми и выводятся из организма.

Через поры капилляров соматического типа (легкие, кожа), стенка которых представлена непрерывной базальной мембраной и эндотелиальным слоем, в которых имеются поры, шириной от 6 до 7 нм в интерстиций способно выходить небольшое количество белков плазмы крови. Много большее количество их поступает в интерстициальное пространство через стенку капилляров синусоидного типа (печень) имеющих эндотелиальный слой с фенестрами, базальную мембрану с перерывами (прерывистая стенка с большими просветами). Поэтому содержание белка неодинаково в интерстициальной жидкости разных

тканей. Так, оно низкое в подкожной ткани и в легких — 0,5—2 г/л. Однако в лимфе, оттекающей от интерстиция печени, в который из капилляров синусоидного типа поступает большое количество белка, содержание последнего достигает 55—60 г/л.

Все белки из интерстициальной жидкости возвращаются обратно в кровь только через лимфатическую систему. По пути кровь — лимфа — кровь за сутки рециркулирует от 50 до 100% белка. Давление интерстициальной жидкости оказывается на 3мм рт. ст. меньше атмосферного. Причиной отрицательного давления интерстициальной жидкости по отношению к атмосферному давлению является постоянный отток жидкости из интерстиция по лимфатическим сосудам.

Интерстициальное пространство содержит клетки соединительной ткани — фибробласты и фиброциты, тучные клетки, макрофаги и лимфоциты, которые секретируют в микросреду клеток биологически активные соединения (ферменты, гепарин, биогенные амины, простагландины, лейко-триены, цитокины и др.), поддерживающие нормальное функциональное состояние интерстиция. Клетки интерстициального пространства осуществляют фагоцитоз, иммунную защиту интерстиция.

Микросреда клеток — это часть интерстициального пространства, непосредственно прилегающего к поверхности клеток, толщиной порядка 10—20 нм, играет основную роль в обмене веществ через ее мембрану. Микросреда клеток отличается от среды общего интерстициального пространства более высокой концентрацией поступающих из крови в интерстиций аминокислот и жирных кислот, используемых в пластических и энергетических процессах в клетке; медиаторов, гормонов и антигенов, регулирующих клеточные функции (пролиферацию, дифференциацию, метаболизм, синтез и секрецию антител и др.). Обмен воды и молекул между микросредой клеток и общим интерстициальным пространством происходит под влиянием градиентов сил гидростатического, онкотического и осмотического давления, электрокинетических и электростатических потенциалов. В создании последнего участвуют гликозаминогликаны, формирующие отрицательный заряд на поверхности мембран клеток.

Находящиеся в микросреде гуморальные факторы — нейромедиаторы, гормоны, метаболиты, цитокины, связываясь с их мембранными клеточными рецепторами, осуществляют физиологическую регуляцию различных функций клеток: процессов пролиферации и дифференцировки клеток, их метаболизма, например синтеза и продукции ими белков,

гликопротеидов, липидов и других продуктов, что поддерживает постоянство структуры органов и тканей организма, обеспечивает приспособительную реакцию клеток к изменениям внешней среды.

Кровь является интегрирующим и обобщающим понятием всех жидкостей организма. Выдающимся русским клиницистом Г. Ф. Лангом в 1939 году в медицинскую науку было введено понятие «система крови». В нее входили разнородные по своему морфологическому строению и функциональному назначению органы и ткани. Понятие «система крови» по Лангу объединяло кровь, органы кроветворения и кроворазрушения в нейро-гуморальные аппараты, регулирующие процессы, происходящие в этих органах. Являясь по своей сути классической анохинской функциональной системой с набором основных функций, функциональная система крови, предложенная Г. Ф. Лангом, все же представляет собой неполную (не замкнутую) функциональную систему. На наш взгляд, она должна быть дополнена включением в нее сердечно-сосудистого звена с его нейроэндокринной регуляцией, так как рассматривать функции «системы крови» в полном объеме без регулирующего нейрогуморального аппарата и без периферических сосудов (лимфатических и кровеносных), а также насосной функции сердца вряд ли возможно. А определение «периферическая кровь, циркулирующая по сосудам» включает в себя и понятие «микроциркуляторное сосудистое русло» и саму микроциркуляцию крови как явление. Кроме того, для эффективной реализации всех своих функций кровь должна сохранять свое жидкое состояние (противосвертывающая система), она должна иметь систему предотвращения потери крови при механическом повреждении сосуда (система гемостаза). Реализация в полном объеме всех функций крови невозможна не только без форменных элементов крови, но и также без оптимального ионного состава, кислотно-щелочного соотношения плазмы крови.

Исходя из всего вышесказанного, предложенное Г. Ф. Лангом название такой всеобъемлющей функциональной системы несколько сужено и не в полной мере отвечает ее структурно-функциональному назначению. Целесообразнее, на наш взгляд, определить данную функциональную систему не как «систему крови», а как функциональную систему **«внутренней среды организма»**. Если рассматривать внутреннюю среду организма как совокупность активных многокомпонентных механизмов, обеспечивающих жизнедеятельность всех тканей и органов, свое постоянство (гомеостаз) и функциональную устойчивость в сочетании с активной приспособительной ролью, то можно с полным правом

определить ее как обобщающую функциональную систему.

Структура ФС внутренней среды организма может быть представлена в виде двух звеньев (подсистем):

— **Кровь (внутри- и межклеточная жидкость, лимфа), органы кроветворения и кроверазрушения** (красный костный мозг, лимфатические узлы, селезенка, печень).

— **Сердце, системное и микроциркуляторное сосудистое русло** (кровеносные, лимфатические сосуды, микрососуды). Следует особо отметить, что данная функциональная система входит тем или иным своим компонентом абсолютно во все функциональные системы жизнеобеспечения и адаптации организма в процессе его жизни.

Главным полезным приспособительным результатом данной ФС является организация и оптимальная адаптация среды обитания, инфраструктуры жизнеобеспечения для всех клеточных составляющих живого организма при изменяющихся условиях.

Основными функциями системы можно назвать: а) транспортную, б) регуляторную компенсаторно-приспособительную (участие в обеспечении всех видов гомеостаза), в) защитную (участие в формировании саногенетических реакций).

Рассмотрим теперь отдельно каждую из подсистем ФС внутренней среды организма.

I. ПОДСИСТЕМА КРОВИ, КРОВЕТВОРЕНИЯ И КРОВЕРАЗРУШЕНИЯ

1. Морфофункциональное строение и основные функции.

Кровь, циркулирующая по сосудам, состоит из жидкой части — плазмы (55—60%) и форменных элементов (40—45%-гематокрит). Плазма, лишенная фибриногена, называется сывороткой. Плазма является для клеток крови жидкой средой, обеспечивающей их нормальную жизнедеятельность. Объем циркулирующей крови, включающий форменные элементы и плазму крови, у взрослого человека (нормоволемия) составляет 6—8% от массы тела (4—6 л) или $62,4 \pm 7,8$ мл/кг массы тела. Из них на долю циркулирующей плазмы крови приходится $34,2 \pm 4,5$ мл/кг массы тела, форменных элементов крови — $28,2 \pm 4,0$ мл/кг.

Качественные и количественные параметры крови: а) объем, удельная плотность крови, вязкость крови; б) количество и качество форменных элементов; в) ионный состав плазмы, обуславливающий ее осмотическое давление и буферные свойства; г) белковый состав крови (альбумины,

глобулины, фибриноген), определяющие вязкость крови, ее онкотическое давление; д) белки крови принимают участие в обеспечении транспортных, трофических, буферных и защитных (иммуноглобулины и свертывающий белок-фибриноген) свойств крови; е) буферные системы (гемоглобиновый, карбонатный, фосфатный, белковый), обеспечивающие кислотно-щелочное равновесие крови.

Лимфа, циркулирующая по лимфатическим сосудам, представляет собой прозрачную вязкую бесцветную жидкость, в которой нет эритроцитов, но много лимфоцитов. В организме человека содержится 1—2 литра лимфы. Ток лимфы происходит снизу-вверх, от кончиков пальцев рук и ног до грудного лимфатического протока. Лимфатическая жидкость движется за счёт сокращения окружающих мышц и наличия в лимфатических протоках клапанов, предотвращающих обратный ход лимфы. Из капилляров лимфа поступает в лимфатические сосуды, а затем в протоки и стволы: слева в грудной проток (самый большой проток), левый яремный и левый подключичный стволы; справа в правый лимфатический проток, правый яремный и правый подключичный стволы. Протоки и стволы впадают в крупные вены шеи, а затем в верхнюю полую вену. На пути лимфатических сосудов расположены лимфатические узлы, выполняющие барьерную и иммунную роль.

Функции лимфатической системы. Наиболее важной функцией лимфатической системы является возврат белков, электролитов и воды из интерстициального пространства в кровь. За сутки в составе лимфы в кровотоки возвращается более 100 г белка, профильтровавшегося из кровеносных капилляров в интерстициальное пространство. Нормальная лимфоциркуляция необходима для формирования максимально концентрированной мочи в почке. Через лимфатическую систему переносятся многие продукты, всасывающиеся в желудочно-кишечном тракте, и прежде всего жиры. Некоторые крупномолекулярные ферменты, такие как гистаминаза и липаза, поступают в кровь исключительно по системе лимфатических сосудов. Лимфатическая система действует как транспортная система по удалению эритроцитов, оставшихся в ткани после кровотечения, а также по удалению и обезвреживанию бактерий, попавших в ткани.

Лимфатическая система продуцирует и осуществляет перенос лимфоцитов и других важнейших факторов иммунитета. При возникновении инфекции в каких-либо частях тела региональные лимфатические узлы воспаляются в результате задержки в них бактерий или токсинов. В синусах лимфатических узлов, расположенных в корковом

и мозговом слое, содержится эффективная фильтрационная система, которая позволяет практически стерилизовать поступающую в лимфатические узлы инфицированную лимфу. В клинической лимфологии применяют различные способы введения лекарственных препаратов непосредственно в лимфатическую систему. Эндолимфотерапию применяют при лечении тяжелых воспалительных процессов, а также раковых заболеваний. В последние годы появился новый способ лечения — лимфотропная терапия. При лимфотропной терапии лекарственные препараты поступают в лимфатическую систему при их внутримышечном или подкожном введении.

1.1. «Исполнительные структуры».

Плазма крови состоит из воды (около 90% массы), солей или электролитов (0,9%), углеводов, липидов (1,1%), органических кислот и оснований, промежуточных продуктов обмена, витаминов и белков (8% массы плазмы).

Электролитный состав сыворотки крови представлен катионами Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Fe^{+++} , Zn^{++} и Cu^{++} , анионами Cl^- , HCO_3^- , HPO_4^- , HSO_7^- органических кислот и анионпротеинатами. Суммарная величина анионов и катионов в плазме крови, выраженная в мэкв/л, примерно одинакова. Нарушение этого равновесия может возникать при расстройствах кислотно-основного баланса. Содержание электролитов в плазме крови зависит от величины их поступления в организм с пищей и водой и выведения из него с мочой, калом и потом, а также перераспределения ионов между клетками и внеклеточной средой.

Белков в плазме крови содержится 70—80 г/л (около 200 видов). В плазме содержится преальбумин, (транспорт тироксина и ретинола) — 0,37 г/л, альбуминов — 42г/л и глобулинов — 28г/л. Содержание свободных аминокислот достигает 500 мг/л плазмы. В ней также содержатся продукты белкового обмена: остаточный, или белковый, азот крови (мочевина, мочевая кислота, креатин, свободные аминокислоты, индикан).

Альбумины — это низкомолекулярные белки с молекулярной массой, равной 69 000. Они, как и преальбумины, образуются в печени. Примерно 1/3 общего количества альбуминов (200—300 г) в организме взрослого человека находится в плазме крови (37—55 г/л сыворотки крови), а 2/3 — вне сосудистого русла, во внеклеточной жидкости. Между плазмой крови и внеклеточной жидкостью происходит непрерывный обмен альбумина. Альбумин выполняет несколько функций в плазме крови и тканях. Во первых, участвует в формировании коллоидно-осмотического

(онкотического) давления (на его долю приходится 80% величины этого показателя в крови), что позволяет ему участвовать в поддержании транскапиллярного обмена жидкости, тургора тканей и объема жидкости во внутрисосудистом и внеклеточном пространствах.

Альбумин легко соединяется с органическими (билирубин, свободные жирные кислоты) и неорганическими веществами (ионы Mg, Ca и др.), стероидными гормонами (прогестерон и др.), лекарственными средствами (антибиотики, сердечные гликозиды), доставляя их с током крови в ткани, и, напротив, транспортирует многие продукты метаболизма от тканей к районам их выведения из организма, например, билирубин, образовавшийся в ходе разрушения гемоглобина, доставляется к печени, почкам, легким, желудочно-кишечному тракту, для реализации детоксикационной функции организма.

Альбумин является компонентом буферной системы плазмы крови, регулирующей кислотно-основное равновесие. Как легкоусвояемый белок, альбумин легко расщепляется в тканях до аминокислот, используемых клетками в качестве пластических и энергетических ресурсов.

Глобулины имеют высокую молекулярную массу (105 000—900 000). Их концентрация составляет около 30% от общей массы белков в сыворотке крови. Отношение фракции альбумины/глобулины в сыворотке крови у взрослого человека колеблется от 1,3 до 2,3. На долю глобулинов приходится 15—18% величины поддержания коллоидно-осмотического давления крови. В этой группе белков при электрофоретическом их разделении различают ссглобулины (4%), сс₂-глобулины (8,5%), р-глобулины (12%) и у-глобулины (18%).

α-Глобулины — гликопротеины, связанные с углеводами (2/3 всей глюкозы плазмы циркулирует в составе гликопротеинов); они являются транспортными белками для гормонов, витаминов и микроэлементов; сс-глобулины осуществляют транспорт липидов, участвуя в образовании липопротеидных комплексов, в составе которых переносятся триглицериды, фосфолипиды, холестерин и сфингомиелины.

Υ-Глобулины — богатая липидами фракция белка, которая содержит 3/4 все 4 всех липидов плазмы крови, в том числе фосфолипиды, холестерин и сфингомиелины.

Белки плазмы крови обеспечивают: 1) коллоидно-осмотический и водный гомеостаз; 2) агрегатное состояние крови и ее реологические свойства (вязкость, свертываемость, суспензионные свойства); 3) кислотно-основный гомеостаз; 4) иммунный гомеостаз; 5) транспортную функцию крови; 6) питательную функцию крови как резерва аминокислот; 7)

детоксикационную функцию.

Микроэлементы плазмы крови — минимум 15 (железо, медь, кобальт, марганец, цинк, хром, стронций и др.). Они необходимы для обеспечения нормального метаболизма клеток и их функций, поскольку входят в состав активных групп различных ферментов. Ионы меди, цинка участвуют в процессах образования клеток крови (гемопоезе), а ионы кобальта и железа — в синтезе гемоглобина.

Углеводы плазмы крови — это, прежде всего, глюкоза (более 90%) — главный источник энергии для клеток. Глюкоза растворима в воде, способна к мембранному транспорту (она свободно проходит через мембрану эритроцита, поэтому ее концентрация в единице объема воды в плазме и в эритроците — одинакова). Глюкозы больше в плазме артериальной крови, нежели в венозной, так как она непрерывно используется клетками тканей. В целом, ее уровень зависит от всасывания из желудочно-кишечного тракта, поступления из депо (гликоген печени), новообразования из аминокислот и жирных кислот (глюконеогенез), утилизации тканями и депонирования в виде гликогена.

Общее содержание липидов в плазме крови достигает 5—8 г/л. Гетерогенный состав и включают холестерин, фосфолипиды, триглицериды, жирные кислоты. Взаимодействие этих липидов с белками — апопротеинами формирует липопротеины высокой плотности (ЛПВП), состоящие на 50—60% из белков; липопротеины низкой плотности (ЛПНП), очень богатые жирами и лишь на 20—25% состоящие из белков и, наконец, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), на 90% состоящие из липидов. ЛПНП и ЛПОНП переносят от печени к другим тканям липиды, а ЛПВП транспортируют избыточный холестерин из тканей в печень, где он и его эфиры превращаются в желчные кислоты и выводятся с желчью в кишечник, а затем — из организма.

Органические кислоты — в плазме крови в наибольших количествах представлены молочная (80—100 мг/л), пировиноградная (3—8 мг/л) и лимонная (9—13 мг/л) кислоты.

Осмотическое и онкотическое давление, коллоидная стабильность формируют электролиты и белки плазмы крови. Они также влияют на процесс свертывания крови и фибринолиза, на агрегатное (т. е. жидкое) состояние крови, ее суспензионную устойчивость (т. е. поддержание клеток крови во взвешенном состоянии), удельный вес и вязкость. Неионизированные вещества в плазме крови, например глюкоза, также поддерживают осмотическое давление. Осмотическое давление влияет на распределение воды не только между кровью и интерстициальной

жидкостью, но и между последней и клетками организма. Осмотическое давление, создаваемое белками плазмы, получило название коллоидно-осмотического или онкотического давления. В основном оно создается альбуминами плазмы. Онкотическое давление белков плазмы крови обеспечивает постоянное поступление воды в кровеносные капилляры из тканей, так как интерстициальная жидкость имеет более низкое онкотическое давление (8мм рт. ст.), чем плазма крови (25—28 мм рт. ст.).

Обмен воды между плазмой крови и интерстициальной жидкостью возможен благодаря тому, что в артериальном конце капилляра гидростатическое давление крови (сила, выталкивающая воду из сосуда, — Ркапил.) равно 30мм рт. ст. и превосходит онкотическое давление плазмы (т. е. силу, удерживающую воду в сосуде, равную 25—28мм рт. ст.). Выходу жидкости из капилляра в интерстиций способствуют также отрицательное давление интерстициальной жидкости, равное — 3мм рт. ст., и притягивающее воду в интерстиций коллоидно-осмотическое давление этой жидкости, равное 8мм рт. ст. Таким образом, общее давление сил, движущих жидкость из сосуда в интерстициальное пространство (фильтрационное давление), составляет 41мм рт. ст. и преодолевает силу, удерживающую жидкость в сосуде, равную 25—28мм рт. ст. В результате в артериальной части капилляра имеет место выход воды, составляющий 0,5% плазмы крови, в интерстициальное пространство. Напротив, в венозной части капилляра, где гидростатическое давление крови снижается до 10 мм рт. ст. и становится меньше онкотического, т. е. силы, возвращающей жидкость в сосуд (25—28мм рт. ст.), вода интерстициальной жидкости диффундирует в капилляр. Возврат воды из интерстиция в капилляр составляет 90% от объема жидкости, профильтровавшейся в артериальной части капилляра. Остальное количество жидкости возвращается из интерстиция в кровоток по лимфатическим сосудам.

Системы компонентов свертывающей, антисвертывающей и фибринолитической систем крови являются факторами, поддерживающими жидкое состояние крови и этим обеспечивающими жизнедеятельность клеток организма, транспорт питательных веществ, продуктов обмена и газов кровью, протекающие в ней биохимические и иммунные реакции, представляют собой сбалансированную.

Электрохимические свойства клеток и белков крови также поддерживают жидкое состояние крови. Электрохимические заряды расположены на поверхности или вокруг этих структур крови и сохраняют эритроциты, другие клетки крови во взвешенном состоянии в кровеносном русле, обеспечивают устойчивость дисперсии белков в плазме крови.

Поэтому поток крови в сосудах представляет собой движение отрицательно заряженных частиц (клеток крови, белков плазмы), что приводит к формированию электростатического распора, обеспечивающего расстояние между клетками и коллоидными элементами крови, препятствующее их агрегации. Препятствуют агрегации клеток в потоке крови также силы поверхностного натяжения мембран клеток, гидродинамические (механические) силы, перемещающие клетки в направлении тока крови.

Коллоидная стабильность плазмы крови обусловлена гидратацией белковых молекул и наличием поверхностного электрокинетического потенциала, создаваемого двойным электрическим слоем ионов на поверхности белковых молекул.

Вязкость плазмы или цельной крови — это сопротивление течению жидкости при взаимном перемещении ее слоев и частиц за счет внутреннего трения. Вязкость цельной крови создается взаимодействием воды плазмы крови, макромолекулярных коллоидов (белков плазмы, липопротеидов и др.) и форменных элементов крови.

Лимфа образуется из жидкости, оттекающей из интерстициального пространства в кровь по лимфатическим сосудам. В лимфатических сосудах она проходит через лимфатические узлы, где ее состав меняется за счет поступления в лимфу в основном лимфоцитов. Поэтому различают *периферическую* (до лимфатических узлов), *промежточную* (прошедшую через лимфатические узлы) и *центральную лимфу* грудного лимфатического протока.

Основные функции лимфы: а) поддержание постоянства состава и объема интерстициальной жидкости и микросреды клеток; б) возврат белка из интерстициальной жидкости в кровь; в) участие в перераспределении жидкости в организме; г) обеспечение гуморальной связи между тканями и органами, лимфоидной системой и кровью; д) всасывание и транспорт из желудочно-кишечного тракта в кровь продуктов гидролиза пищи, особенно липидов; е) транспорт антигенов и антител, перенос из лимфоидных органов плазматических клеток, иммунных лимфоцитов и макрофагов в кровь.

Количество, состав и свойства лимфы. В теле человека в среднем циркулирует 1,5—2,0 л лимфы. Лимфа состоит из лимфоплазмы и форменных элементов белой крови. В центральной лимфе отношение объема форменных элементов к общему объему (лимфокрит) менее 1%. Удельный вес лимфы колеблется от 1010 до 1023; рН находится в диапазоне 8,4—9,2. Осмотическое и онкотическое давление и вязкость

лимфы ниже благодаря меньшему, чем в плазме крови, содержанию белка и ионов Na^+ . Химический состав периферической лимфы зависит от ее источников. Лимфа, оттекающая от кишечника, содержит от 30 до 40 г/л белка, богата жирами (до 40 г/л), оттекающая от печени — содержит больше белков (до 60 г/л) и углеводов (до 1,3 г/л).

Клетки лимфы представлены, прежде всего, лимфоцитами (от 1 до 22 на 109/л) и моноцитами. Гранулоцитов в лимфе мало, а эритроциты у здорового человека в лимфе отсутствуют. Появление эритроцитов в лимфе — диагностический признак повышенной капиллярной проницаемости. Соотношение отдельных видов лейкоцитов в лимфе получило название лейкоцитарной формулы лимфы. Она выглядит следующим образом: лимфоцитов — 90%, моноцитов — 5%, сегментоядерных нейтрофилов — 1%, эозинофилов — 2%, других клеток — 2%. В лимфе могут формироваться тромбы благодаря присутствию в ней тромбоцитов (5—35 • 10⁹/л), фибриногена и других белковых фракций. Время свертывания — 10—15 мин. Образование фибриновых тромбов в лимфатических сосудах предупреждает распространение по ним инфекции из очага воспаления.

Механизм образования лимфы основан на фильтрации жидкости в артериальном конце капилляров в интерстициальное пространство. Около 1/10 объема этой жидкости возвращается из интерстициума в кровь через лимфатическую систему. Возможность возврата интерстициальной жидкости по лимфатическим путям в кровь крайне важна, так как содержащиеся в ней белки, в небольшом количестве поступающие из артериальной части капилляров в межклеточное пространство, не могут возвращаться в капилляр в его венозной части, но беспрепятственно поступают в начальный отдел лимфатической системы — лимфатические капилляры.

Эритроцит — высокоспециализированная клетка, основная задача которой состоит в транспорте кислорода и углекислого газа. Клетка имеет форму двояковогнутого диска, что обеспечивает наибольшую площадь поверхности газообмена. Особенности клеточного скелета и структуры мембраны позволяют ему претерпевать значительную деформацию при прохождении через капилляры. Зрелый эритроцит не имеет цитоплазматических органелл и ядра. Поэтому он не способен к синтезу белков и липидов и окислительному фосфорилированию. Он получает большую часть энергии через анаэробный путь окисления питательных веществ. Продолжительность жизни эритроцита 90—120 дней. Приблизительно 98% массы цитоплазмы эритроцита составляет

гемоглобин, молекула которого связывает и транспортирует O₂.

Гемоглобин представляет собой тетрамер, состоящий из двух цепей глобина типа альфа и двух цепей другого типа (бета, гамма или сигма), соединенных с четырьмя молекулами гема. Гем — это молекула протопорфирина IX, связанная с атомом железа. Каждый тетрамер гемоглобина может обратимо связывать и транспортировать не более четырех молекул кислорода.

Лейкоциты — белые кровяные клетки, неоднородная группа различная по внешнему виду и функциям клеток крови, выделенная по признакам наличия ядра и отсутствия самостоятельной окраски. Главная сфера действия лейкоцитов — защита. Они играют главную роль в специфической и неспецифической защите организма от внешних и внутренних патогенных агентов, а также в реализации типичных патологических процессов. Все виды лейкоцитов способны к активному движению и могут переходить через стенку капилляров и проникать в ткани, где они поглощают и переваривают чужеродные частицы (фагоцитоз). В процессе фагоцитоза лейкоциты могут освобождать вещества (цитокины), индуцирующие движение новых лейкоцитов к месту внедрения чужеродных тел, и вызывать местную воспалительную реакцию.

Нейтрофилы (нейтрофильные гранулоциты, полиморфноядерные лейкоциты) — самая большая группа циркулирующих лейкоцитов. Вместе с эозинофилами и базофилами относятся к классу гранулоцитов. Функция этих высокоспециализированных клеток — распознавание, захват и уничтожение чужеродных веществ. Осуществление этой функции возможно благодаря наличию у нейтрофилов способности к хемотаксису, адгезии и фагоцитозу. У них имеется метаболический аппарат для продуцирования токсических веществ и ферментов, разрушающих микроорганизмы. В противоположность большинству других клеток крови, они очень небольшую часть своей жизни проводят во внутрисосудистом пространстве. Большую часть своей 15-дневной жизни нейтрофилы проводят в костном мозге. На пути к периферическим тканям (основному своему плацдарму), нейтрофилы около 10 часов проводят внутри сосуда, где часть из них находится в осевом токе крови, а часть, именуемая пристеночным пулом, представляет собой резерв зрелых нейтрофилов на случай экстренной ситуации.

Эозинофилы имеют двухдольчатое ядро и цитоплазму, заполненную отчетливо видимыми гранулами, окрашивающимися в красный цвет. Эозинофилы играют особую роль в борьбе с паразитами и контроле воспалительной (аллергической) реакции. Подобно нейтрофилам,

эозинофилы способны к хемотаксису, фагоцитозу, обладают бактерицидной активностью. Эозинофильные гранулы содержат особую группу бактерицидных белков (эозинофильный катионный протеин, белковые кристаллы Шарко-Лейдена и эозинофильную пероксидазу).

Базофилы — самая малочисленная группа циркулирующих гранулоцитов (менее 1% лейкоцитов). Цитоплазматические гранулы крупные, окрашиваются в синий цвет, содержат кислые белки (гепарин). Базофилы являются звеном в развитии аллергических реакций. Воздействуя на IgE-рецепторы, при соответствующих условиях стимулируют высвобождение гистамина из тучных клеток. Не исключено, что базофилы родственны тканевым тучным клеткам.

Моноциты циркулируют в периферической крови в виде крупных клеток с цитоплазмой сине-серого цвета и почкообразным или складчатым ядром, содержащим нежно-сетчатый хроматин. Они проводят в сосудах около 20 часов, после чего мигрируют в периферические ткани, где трансформируются в макрофаги ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Моноциты-макрофаги — долгоживущие клетки, функциональные особенности которых во многом схожи с таковыми у гранулоцитов. Но они более эффективно захватывают и поглощают бактерии, грибки и макромолекулы; менее значима их роль в фагоцитозе пиогенных бактерий. В селезенке макрофаги ответственны за утилизацию sensibilizированных и стареющих эритроцитов. Макрофаги играют важную роль в процессе «представления» антигенов лимфоцитам в ходе клеточных и гуморальных иммунных реакций. Продукция ими цитокинов и интерлейкинов, интерферонов и компонентов комплемента способствует координации сложных взаимодействий в интегрированном иммунном ответе.

Лимфоциты — небольшие моноклеарные клетки, координирующие и осуществляющие функцию иммунного ответа. Лимфоциты подразделяются на две основные категории: В-клетки и Т-клетки. Лимфоциты отличаются по месту их образования и эффекторным молекулам, которые у них есть. Однако у всех лимфоцитов есть общее свойство — способность к формированию высокоспецифического антигенного ответа.

В-лимфоциты осуществляют экспрессию уникальных антигенных рецепторов (иммуноглобулинов) и запрограммированы на продукцию их в большом количестве в ответ на антигенную стимуляцию. Иммунная система содержит большую популяцию отдельных клонов В-лимфоцитов. Каждый клон экспрессирует уникальный антигенный рецептор,

идентичный в основном иммуноглобулиновой молекуле, которую он и будет синтезировать. Эти иммуноглобулиновые молекулы отличаются друг от друга и связываются только с ограниченным числом антигенов. Чрезвычайно большое количество индивидуальных клонов В-лимфоцитов, для каждого из которых характерна определенная молекула иммуноглобулина, обеспечивает удивительное разнообразие вырабатываемых антител. С помощью Т-хелперов и специализированных макрофагов, называемых антигенпрезентирующими (представляющими) клетками, В-клетки, рецепторы которых распознают отдельный антиген, пролиферируют, трансформируясь в плазматическую клетку. Образовавшаяся плазматическая клетка продуцирует большое количество иммуноглобулиновых молекул строго определенного вида. Другие стимулированные В-лимфоциты становятся В-клетками долговременной памяти, сохраняющими информацию о ранее встречавшемся антигене; они быстро пролиферируют и продуцируют большое количество иммуноглобулина при повторной встрече с известным антигеном.

Т-лимфоциты (хелперы, супрессоры, киллеры, клетки памяти) играют ключевую роль в клеточном иммунитете:

— Клетки иммунологической памяти, распознающие чужеродный антиген и дающие сигнал к началу иммунного ответа.

— Клетки-эффекторы гиперчувствительности замедленного типа, непосредственно выполняющие процесс элиминации чужеродного в генетическом отношении материала. Эти цитотоксические клетки (киллеры) вызывают отторжение аллотрансплантата, «трансплантат против хозяина», контактную аллергию, иммунитет против опухолей и внутриклеточных паразитов. Клеточный иммунитет обеспечивает уничтожение различных клеток непосредственно цитотоксическими Т-клетками.

— Клетки, помогающие образованию клеток-эффекторов (хелперы).

— Клетки, тормозящие и прерывающие иммунную реакцию организма посредством запрета пролиферации клеток-эффекторов (супрессоры).

Тромбоцит развивается из стволовой клетки, выполняет следующие основные функции: а) питание сосудистой стенки («вливают свое содержимое в сосудистый эндотелий»), б) образует тромбоцитарную пробку (адгезивно-агрегационные свойства), в) поддерживает спазм поврежденного сосуда, г) участвует в свертывании крови (факторы свертывания) и фибринолизе.

Костный мозг, костномозговые полости почти всех костей скелета — главное место гемопоэза. Вследствие гемопоэза костный мозг

приобретает красный цвет, аналогичный цвету крови, что отражает усиленную продукцию эритроцитов, содержащих гемоглобин. В костном мозге взрослого человека содержатся эритроидные и миелоидные клетки-предшественники вместе с рассеянными мегакариоцитами. Имеется также популяция клеток, известных как стромальные клетки, которые определяют созревание клеток-предшественников и высвобождение полностью дифференцированных клеток в кровотоки. В костном мозге существуют области так называемого гемопоэтического индуктивного микроокружения, которые обеспечивают продукцию эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Их формируют стромальные клетки (ретикулярные и барьерные), а также внутрикостные и лимфоидные клетки, остеобласты, остеокласты, макрофаги и их цитокины. Они создают «почву» для прорастания «семян» гемопоэтических стволовых клеток и их потомства. Сосудистые участки костного мозга содержат сосудистые синусы, представляющие собой широкие тонкостенные вены. Клетки крови из гемопоэтических участков входят в синусы, перемещаются от периферии к центральным венам и, в конечном счете, попадают в общий кровоток. Гемопоэтические участки, в которых группируются клетки, находящиеся на разных стадиях развития всех трех ростков кроветворения, окружены венозными пространствами. Отношение миелоидных клеток к эритроидным равно приблизительно 3:1. Для продукции огромного числа гемопоэтических клеток необходимо, чтобы примерно через день в течение всей жизни костный мозг воспроизводил необходимое количество миелокариоцитов. Для этого он должен обладать клетками, которые могут генерировать зрелые клетки непрерывно в больших количествах. В момент, когда стволовая клетка оставляет самообновляющийся пул, чтобы пополнить дифференцирующийся, морфологически она по-прежнему выглядит как примитивная бластная клетка и сохраняет способность производить клетки всех линий. С каждым последующим делением дочерние клетки-предшественники становятся все более ограниченными в своей способности производить клетки всех линий. Более дифференцированные клетки-предшественники производят меньшее количество клеточных линий с меньшим количеством образующихся клеток.

Чтобы поддерживать процесс гемопоэтического самообновления и дифференциации, стволовые клетки и их потомство должны находиться в непосредственной близости от стромальных клеток (не гемопоэтических мезенхимальных). Сюда же относятся фибробласты, эндотелиальные клетки, остеобласты и адипоциты костномозговой полости. Они

обеспечивают гемопоэтические клетки растворимыми факторами роста и мембраносвязанными молекулами присоединения. Факторы роста или колониестимулирующие факторы (КСФ) — гликопротеиновые гормоны для регуляции деления и дифференцировки гемопоэтических клеток (ИЛ-6, гранулоцитарно-макрофагальный КСФ, фактор стволовых клеток и др.). Секреция КСФ значительно возрастает в ответ на инфекцию. Генерация зрелых клеток крови каждой специфической линии регулируется набором определенных гемопоэтических факторов роста. Хотя наборы гемопоэтических факторов роста, стимулирующих специфическое созревание субпопуляций клеток крови, перекрываются по своим функциям, каждый из них имеет характерные отличия.

Важное значение в осуществлении процесса гемопоэза имеет нервная система. Иннервация костей осуществляется надкостнично-костными и сосудисто-костными нервами. Эпифизы трубчатых костей и кости губчатого строения, т. е. места с наибольшим содержанием красного костного мозга, имеют значительно более мощную иннервацию, чем диафизы длинных костей. В костном мозге наряду с симпатическими имеются и церебро-спинальные волокна, которые рассматриваются как центростремительные нервные волокна. Они могут независимо от сосудов проникать между элементами костного мозга. Нервные волокна не только в кровеносных сосудах, но и в самой костно-мозговой ткани обеспечивают афферентную сигнализацию костного мозга.

Эритропоэз. Эритроидная дифференцировка на последних стадиях в значительной степени регулируется эритропоэтином — гликопротеином, производимым в ответ на тканевую гипоксию в почке. Предшествующие деления клетки, дающие начало эритропоэтинчувствительным эритроидным клеткам-предшественницам, в основном независимы от эритропоэтина. Пролиферация и созревание на этих этапах определяются ГМ-КСФ и ФСК. Кроме того, они могут быть специфически усилены ИЛ-3, секретлируемыми активированными Т-лимфоцитами.

Гранулоцитопоэз. Нейтропоэз и монопоэз на заключительных стадиях индуцируются Т-КСФ и М-КСФ соответственно. Ранние деления, в результате которых полипотентные предшественники становятся комиттированными в отношении определенных ростков, регулируются синергичными взаимодействиями ГМ-КСФ, ФСК и ИЛ-3. В продукции эозинофилов главную индуктивную роль играет ИЛ-5, в меньшей степени участвуют ИЛ-3 и ГМ-КСФ.

Лимфопоэз. Развитие В-клеток начинается с дифференцировки полипотентной стволовой клетки в недифференцированные,

но комиттированные предшественники В-клеток. Пролиферация и дифференцировка этих предшественников В-клеток на начальных стадиях индуцируется ИЛ-7 и ФСК. Как только образовались распознаваемые пре-В- и В-клетки, происходит их дальнейшая дифференцировка и деление при участии ИЛ-4, и ИЛ-6. После формирования плазматических клеток, производящих антитела, ИЛ-6 и ГК-КСФ стимулируют дополнительную пролиферацию и секрецию антител.

Т-лимфопоз протекает в тимусе. Возникающие зрелые Т-клетки являются субъектами антиген- и цитокининдуцированной активации. Стимуляция антигеном в присутствии ИЛ-2 или антигеном в сочетании со стимуляцией вспомогательными макрофагами, ведет к прямой активации Т-клеток.

Мегакариоцитопоз на самых ранних стадиях, по-видимому, индуцируется тромбопоэтином в сочетании с ФСК. Тромбопоэтин также стимулирует конечные стадии созревания мегакариоцитов и «отшнуровывание» тромбоцитов

С возрастом мозговая ткань костей скелета преобразуется в желтый мозг, что отражает постепенную замену гемопоэтической ткани жировой. Уже в молодом возрасте трубчатые кости не содержат красного костного мозга, который сохраняется лишь в грудины, ребрах, позвонках и тазовых костях. Хотя стимул для преобразования красного костного мозга в желтый неизвестен, в патологических условиях, связанных с усилением гемопоэза, может происходить нарушение этого процесса и красный костный мозг обнаруживается в костях, которые обычно не связаны с гемопоэтической активностью, например в пазухах костей черепа. В таких случаях местами локализации экстрамедуллярного гемопоэза могут быть также печень, селезенка и лимфатические узлы.

Селезенка размещена в левом верхнем квадранте живота. У взрослого человека весит примерно 150 г вместе с небольшими придатками величиной от горошины до сливы, которые находятся в желудочно-селезеночной связке, большом сальнике и некоторых других местах. Структура селезенки и характер кровотока в ней обеспечивают уникальную основу для выполнения ее задач. *Капсула*, состоящая из плотной соединительной ткани, прорастает, формируя сеть перегородок в ткани селезенки. *Парехима* называется селезеночной пульпой, в которой выделяют *красную пульпу* (состоит из селезеночных синусов и находящихся между ними селезеночных тяжей) и *белую пульпу* (состоит из лимфатических узелков с зародышевыми центрами и периартериальной лимфатической оболочки — ПАЛО). ПАЛО — цилиндрическая оболочка,

окружающая центральную артерию селезенки, формируется в основном из Т-лимфоцитов-кластеров. Внутри ПАЛО В-лимфоциты формируют узелки. Кровоток в селезенке обеспечивает ее функционирование. Кровь поступает в орган по *селезеночной артерии*, проходящей через ворота, разветвляющейся на трабекулярные артерии, которые в свою очередь делятся на центральные артерии, расположенные в центре ПАЛО. Центральные артерии прямо или косвенно переходят в венозные синусы. После попадания в селезеночные синусы кровь течет по пульпарным венам, которые переходят в трабекулярные вены. Из ворот селезенки кровь выносятся по селезеночной вене. Ток лимфы в селезенке совпадает с направлением венозного потока и противоположен току артериальной крови. В селезенке присутствует довольно большое количество чувствительных нервных окончаний, которые в виде сеточек содержатся в пульпе селезенки. Они реагируют на концентрацию углекислоты или недостатка кислорода.

Селезенка выполняет много важных функций, часть из которых непосредственно определяется сложным движением потока крови. Селезенка тестирует кровь, которая собирается со всего тела, и иммунологически взаимодействует с ней. Здесь же происходит и тестирование плазмы, поскольку ветви центральных артерий повернуты под прямым углом, что позволяет плазме просочиться прежде, чем кровь достигнет красной пульпы. Различные фильтрационные прослойки (ретикулярные клетки, ретикулярные волокна, макрофаги, ПАЛО, эндотелиальные клетки венозных синусов и др.) позволяют селезенке распознавать, выбраковывать и удалять дефектные, старые, изношенные клетки. Повторное использование железа, концентрирование тромбоцитов, удаление эритроцитов, регуляция объема крови, эмбриональный (или патологический у взрослых) гемопоэз, иммунные функции — все это элементы комплексной функции селезенки.

На ранних стадиях воспалительного ответа селезенка функционирует и как первичный бактериальный фильтр или губка. При эпизодах массивной бактериемии селезенка улавливает бактерии и переваривает их в макрофагах. Макрофаги не только поглощают бактерии, но и представляют их обработанные антигены непосредственно лимфоцитам в селезенке, стимулируя продукцию специфических антител. Собственно фагоцитоз макрофагов значительно уменьшает бактериальную нагрузку на кровь.

Помимо выполнения функции очень сложного фильтра селезенка служит в качестве лимфатического «суперузла», в котором в присутствии

Т-клеток образуется большое количество В-клонов (приблизительно 80% клеток селезенки — В-клетки и около 15% — Т-клетки). Кроме того, главным образом в селезенке происходит Т-независимое развитие В-клеток. Т-клетки и В-клетки взаимодействуют в ПАЛО и лимфатических узелках внутри ПАЛО. Кластеры антителопродуцирующих клеток, состоящие из В-клеток, плазматических клеток, хелперных и супрессорных Т-клеток, макрофагов и других вспомогательных клеток, формируют в центре лимфатических узелков герминативные центры (центры размножения).

Наконец, селезенка выполняет две родственные не иммунные механические функции. Она служит резервуаром для тромбоцитов, наработанных в костном мозге. Она задерживает также эритроциты — стареющие, покрытые антителами или поврежденные, они фильтруются в селезенке, где в дальнейшем либо удаляются, либо частично восстанавливаются и возвращаются в циркуляцию.

Лимфатические узлы располагаются по ходу лимфатических сосудов и представляют собой овальные образования размером до 2,5 см. Они соединены с системой лимфоциркуляции афферентными лимфатическими сосудами, которые проникают в лимфатический узел в области большой кривизны, и эфферентными сосудами, которые выходят из ворот. В ворота также входят артерии, выходят из них вены. В лимфатических узлах имеются также рецепторы и афферентные волокна. Каждый узел заключен в фиброзную капсулу, которая распространяется в паренхиму в виде перегородок. Т-лимфоциты занимают периферийную зону лимфатических узлов, образуя их корковое вещество. В-лимфоциты образуют фолликулы внутри коркового вещества.

Каждый лимфатический узел является агрегатом В-лимфоидных фолликулов, а в каждом фолликуле происходит экспансия нескольких В-клеточных клонов. Т-лимфоциты группируются вокруг этих фолликулов, функционируя совместно с В-клетками. На Т-клетках, непосредственно окружающих фолликулы, экспрессированы специализированные молекулы межклеточного взаимодействия, которые служат молекулами адгезии при контакте Т- и В-клеток и помогают осуществить Т-В-взаимодействие в процессе созревания и секреции антител.

Афферентные лимфатические сосуды, содержащие лимфу, антигены, лимфоциты и макрофаги, проникают в субкапсулярное пространство. Лимфа минует кору, мозговое вещество лимфоузла и попадает в эфферентные лимфатические сосуды. Артерии доставляют Т-клетки из тимуса и В-клетки из костного мозга к лимфатическим узлам. В- и Т-

клетки входят внутрь лимфатического узла, проходят через его венулы, где распознаются лимфоциты и направляются в лимфатический узел. Структурный и клеточный состав лимфатических узлов позволяет взаимодействовать антигену и лимфоцитарным клеткам, которые определяют оптимальный уровень активации иммунного ответа.

Тимус находится в переднем средостении. Эта двудольная железа при рождении весит 10—15 г, быстро увеличивается до 20—40 г, и затем ее масса уже не изменяется. Хотя с возрастом количество лимфоидной ткани постепенно уменьшается и в железе начинает преобладать жировая ткань, тимус сохраняет иммунологическую активность.

Кортикальная зона содержит 95% тимических лимфоцитов, которые, продвигаясь по мере развития к *медуллярной зоне*, созревают и «обучаются» стромальными клетками различать свой и чужеродный антигенный материал. Мозговое вещество содержит 5% лимфоцитов тимуса — это зрелые Т-клетки. Далее Т-лимфоциты попадают в вены либо лимфатические сосуды и продвигаются к селезенке, а затем повторно попадают в рециркулирующий пул лимфоцитов. Приблизительно 95% лимфоцитов погибают внутри коры тимуса и только 5% выходят в кровотоки как иммунокомпетентные клетки. Их иммунная функция реализуется в основном в лимфатических узлах, где они индуцируют созревание В-клеток и превращение последних в плазматические клетки, секретирующие антитела.

1.1. Рецепция результата.

Недостаточность биологического окисления, вызванного, прежде всего, недостатком кислорода или энергетического субстрата — глюкозы (транспортная функция крови) сопровождается интенсивным расходом энергетических субстратов. Метаболические изменения раньше всего наступают в энергетическом и углеводном обмене: уменьшается содержание в клетках АТФ при одновременном увеличении концентрации продуктов его гидролиза — АДФ, АМФ и неорганического фосфата. Этому способствуют также затруднение процессов ресинтеза гликогена из молочной кислоты. Активируется гликолиз, вследствие чего снижается содержание гликогена и увеличивается концентрация пирувата и лактата. Все это приводит к значительному накоплению в тканях метаболитов — аденозина, простаглицлина, ПгЕ, кининов, которые активируют тканевые хеморецепторы. Таким образом, недостаточность окислительных процессов в клетках влечет за собой ряд обменных сдвигов, которые индуцируют возникновение метаболического ацидоза. Изменение газового состава крови (снижение p_{aO_2} , увеличение P_{aCO_2} и др.) и ее кислотно-

щелочных показателей крови (ацидоз) приводит к возбуждению хеморецепторов аорты, каротидной зоны сонных артерий, ствола мозга и других регионов организма, а также рецепторов гуморальных клеток и эндокринных желез (гипоталамус, гипофиз, надпочечники, щитовидная железа и т. д.).

Вторым фактором, включающим рецепцию результата ФС, является гипогликемия. Первыми на недостаток глюкозы в плазме циркулирующей крови реагируют клеточные рецепторы самой молодой в филогенетическом аспекте коры головного мозга, затем мозжечок (координация движений), далее за этими отделами следует реакция подкорково-диэнцефальных структур и лишь в терминальной стадии гипогликемии процесс захватывает продолговатый мозг с его жизненными центрами.

В латеральном ядре гипоталамуса имеются глюкорепцепторы (нейроны, в мембране которых есть рецепторы к глюкозе), которые тормозятся при увеличении уровня глюкозы крови. Установлено, что их активность в значительной степени определяется глюкорепцепторами вентромедиального ядра, которые первично активируются глюкозой. Гипоталамические глюкорепцепторы получают информацию о содержании глюкозы в других частях тела. Об этом сигнализируют периферические глюкорепцепторы, находящиеся в печени, каротидном синусе, стенке желудочно-кишечного тракта. Таким образом, глюкорепцепторы гипоталамуса, интегрируя информацию, получаемую по нервным и гуморальным путям, участвуют в контроле ее уровня в крови.

Важными рецепторами результата являются рецепторы органов кроветворения: селезенки, костного мозга, лимфатических узлов, тимуса. Их рецепторы реагируют на целый ряд химических раздражителей (лактат, кислород, углекислота, катехоламины и т. д.). Именно с них через обратную афферентацию контролируются процессы кроветворения и кроворазрушения.

Особо следует сказать о рецепции иммунного результата, что, в принципе, является отдельной подсистемой. Подробно ее деятельность описана в главе, посвященной морфогенетическому гомеостазу.

Начало формы

Конец формы

1.2. Обратная афферентация.

Активация афферентной импульсации от хеморецепторов аорты, каротидной зоны сонных артерий, ствола мозга и других регионов организма в ответ на изменение показателей газового и кислотно-щелочного состава крови приводит к возбуждению гуморального звена

обратной афферентации, что выразится в увеличении концентрации в крови катехоламинов, тиреоидных и кортикостероидных гормонов. Афферентная сигнализация от глюкорецепторов вентромедиального ядра (первично активируются глюкозой), периферических глюкорецепторов, находящиеся в печени, каротидном синусе, стенке желудочно-кишечного тракта и т. д. направляется в центральную архитектуру ФС крови. Точно так же контур обратной афферентации базируется на рецептивном поле селезенки, костного мозга, лимфатических узлов и тимуса. Костный мозг, как и селезенка, является мощным рецепторным полем, раздражение которого может вызывать заметные рефлекторные сдвиги во всем организме. Так, введение раздражителей в костно-мозговую полость или пульпу селезенки (адреналин, кислород или углекислота) формирует истинные рефлексы, центростремительная часть рефлекторной дуги которых проходит в стволе седлищного нерва, например, изменения кровяного давления и дыхания. Раздражение механорецепторов желудка вызывает рефлекторное изменение количества лейкоцитов и эритроцитов. Прирост числа лейкоцитов был чрезвычайно большим, составляя 91,5% от исходного уровня. В среднем число эритроцитов увеличивалось на 20—30% по отношению к исходному уровню. Опыты с денервацией желудка подтвердили рефлекторную природу колебаний лейкоцитарного состава крови, наблюдающихся при механическом раздражении желудка.

1.4. Центральная архитектура.

Главной структурой ФС является гипоталамус, который принимает активное участие в регуляции гемопоеза. В опытах с электролитическим разрушением, а также с раздражением раствором стрихнина некоторых ядер гипоталамической области, были обнаружены лейкоцитарные сдвиги, свидетельствующие о существовании реципрокных отношений переднего и заднего гипоталамусов и влиянии этих отношений на лейкоцитарную картину крови: передний отдел гипоталамуса участвует в регуляции постоянства состава лимфоцитов крови, тогда как задний его отдел стимулирует развитие нейтрофильного лейкоцитоза к лимфопении. Ядерные структуры задней гипоталамической области оказывают тонизирующее влияние на эритропоез, тогда как передний гипоталамус является центром тормозных влияний на регенерацию эритронов. В нормальных физиологических условиях деятельность всех отделов гипоталамуса протекает согласованно, как единое функциональное целое. Вся многообразная деятельность гипоталамуса выступает целостно и интегрирована с деятельностью коры больших полушарий и других отделов центральной нервной системы.

Влияние гипоталамуса на исполнительные механизмы системы крови реализуется через вегетативный отдел нервной системы и через посредство гормональных и специфических гуморальных факторов. Механизмы непосредственного воздействия гипоталамуса на кроветворение изучены еще недостаточно. Большая часть имеющихся данных свидетельствует против того, что влияние гипоталамуса осуществляется через гипофиз. По-видимому, прямому нейрогенному влиянию гипоталамуса принадлежит ведущая роль в регуляции гемопоэза. В пользу этого говорит прежде всего существование хорошо развитой иннервации кроветворных органов.

В ЦНС существует несколько гемопоэтических центров. Так, при удалении мозжечка развивается волнообразно протекающая макроцитарная анемия с мегалобластической реакцией костного мозга, при этом анемические волны сопровождаются лейкоцитозом, а в костном мозгу отмечается задержка созревания клеток как красного, так и белого ряда.

Деятельность подкорковых центров осуществляется при постоянном влиянии коры больших полушарий. Уже И. П. Павлову было хорошо известно существование условнорефлекторного лейкоцитоза. В дальнейшем была доказана возможность условнорефлекторного воспроизведения многих других гематологических реакций. Условно-рефлекторные изменения морфологического состава крови и фоновые величины основных гематологических показателей претерпевают значительные изменения под влиянием условных рефлексов.

Второй частью центральной архитектоники является гуморальная система. Основным гормональным механизмом в гуморальной регуляции ФС запускается в гипоталамусе, в частности в дугообразном ядре. Здесь под влиянием нервных импульсов, поступающих из коры головного мозга, ретикулярной формации, лимбической системы, гиппокампа и миндалевидного комплекса, возникают сложные нейрогуморальные процессы, действующие по принципу обратных связей. Гипоталамус как высший центр регуляции эндокринных функций преобразует поступающие в него афферентные сигналы в регуляторные сигналы к различным эндокринным железам и, в первую очередь, — гипофизу через высвобождение релизинг-факторов.

1.5. Полезный приспособительный результат

Главным полезным результатом ФС является адекватная реализация и адаптация основных функций крови. Транспортная функция (дыхательная, питательная, интегративно-регуляторная и экскреторная) — обеспечивает перенос газов O_2 и CO_2 , а также веществ, необходимых для жизнедеятельности как клеток крови, так и других тканей организма

(глюкозы, аминокислот, витаминов и др.) или регуляции их функций (гормоны, цитокины) обеспечивает перенос веществ, подлежащих удалению из организма (например, продуктов белкового обмена — креатина, креатинина, мочевины и др.). Защитная функция — связывает и нейтрализует токсичные вещества, попадающие в организм или образующиеся в нем, связывает и разрушает инородные белковые молекулы и чужеродные клетки, в том числе и инфекционного происхождения. Клетки крови (лейкоциты, тромбоциты) секретируют в плазму пептидные молекулы — цитокины, активирующие регенерацию различных тканей организма (кровотворной, костной, кровеносных сосудов и др.).

2. Функциональные показатели и системные КТР.

Общий анализ крови.

1. *Гемоглобин (HGB)* — переносит кислород из легких в органы и ткани организма. Низкий гемоглобин указывает на анемию (малокровие).

2. *Эритроциты (RBC, «красные клетки крови»)* — элементы крови, содержащие гемоглобин. Уменьшение количества эритроцитов говорит об анемии (малокровии).

3. *Цветовой показатель* является показателем степени насыщения эритроцитов гемоглобином.

4. *Ретикулоциты* — молодые формы эритроцитов.

5. *Тромбоциты (PLT)* — участвуют в процессе свёртывания крови. Снижение числа тромбоцитов говорит о плохой свертываемости крови. Естественное снижение уровня тромбоцитов отмечается во время менструации и в период беременности, а повышение — после физической нагрузки.

6. *СОЭ* — скорость оседания эритроцитов. Увеличение СОЭ указывает на воспаление, острую инфекцию или отравление.

7. *Лейкоциты (WBC, «белые клетки крови»)* — отвечают за обезвреживание и клеточный иммунитет от вирусов и бактерий. Увеличение числа лейкоцитов — признак воспалительного процесса. (палочкоядерные (п/я) нейтрофилы и сегментоядерные (с/я) нейтрофилы).

8. *Эозинофилы (эозинофильные гранулоциты)* — разновидность лейкоцитов. Увеличение содержания эозинофилов может свидетельствовать об аллергических заболеваниях, наличии глистов.

9. *Базофилы (базофильные гранулоциты)* — разновидность лейкоцитов.

10. *Лимфоциты* — клетки иммунной системы, разновидность лейкоцитов. Отвечают за приобретённый иммунитет.

11. *Моноциты* — крупные одноядерные лейкоциты.

Биохимический анализ крови.

1. *Белки*: альбумин, общий белок, С-реактивный белок, Гликированный гемоглобин, Миоглобин, Трансферрин, Ферритин, Железосвязывающая способность сыворотки (ЖСС), Ревматоидный фактор;

2. *Ферменты*: Аланинаминотрансфераза (АлАТ), Аспартатаминотрансфераза (АсАТ), Гамма-глутамилтрансфераза (Гамма-ГТ), Амилаза Амилаза панкреатическая, Лактат, Креатинкиназа, Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), Фосфатаза щелочная, Липаза, Холинэстераза;

3. *Липиды*: Общий холестерин, Холестерин ЛПВП, Холестерин ЛПНП, Триглицериды;

4. *Углеводы*: Глюкоза, Фруктозамин;

5. *Пигменты*: Билирубин, Билирубин общий, Билирубин прямой;

6. *Низкомолекулярные азотистые вещества*: Креатинин, Мочевая кислота, Мочевина;

7. *Неорганические вещества и витамины*: Железо, Калий, Кальций, Натрий, Хлор, Магний, Фосфор, Витамин В12, Фолиевая кислота.

Компенсаторно-приспособительные реакции.

Адаптивные реакции ФС чаще всего можно наблюдать при гипоксии и гипогликемии. Возникшая при этом гипоэргия (недостаток энергии) служит системообразующим фактором, который формирует КПР по достижению и поддержанию оптимального уровня биологического окисления в клетках. ФС реализует свои эффекты за счёт активации доставки кислорода и субстратов метаболизма к тканям и включения активаторов биологического окисления.

Снижение в тканях содержания АТФ, необходимой для обеспечения оптимальной жизнедеятельности, стимулирует активацию механизмов транспорта O_2 и субстратов обмена веществ к тканям и органам. Прежде всего, это активация выброса эритроцитов из костного мозга и депо крови (в последнем случае — одновременно с другими форменными элементами крови), по причине высокой концентрации в крови катехоламинов, тиреоидных и кортикостероидных гормонов. В результате развивается полицитемия и, как следствие, — повышение кислородной ёмкости крови.

Нарастает степень диссоциации HbO_2 в тканях. В капиллярах и посткапиллярных венулах происходит возрастание степени отдачи кислорода HbO_2 вследствие тканевого ацидоза, закономерно развивающегося при любом типе гипоксии. Повышенная концентрация в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата, а также других органических фосфатов (АДФ, пиридоксальфосфат) стимулирует отщепление кислорода

от HbO₂. С другой стороны увеличивается сродство Hb к кислороду в капиллярах лёгких. Этот эффект реализуется при участии органических фосфатов, в основном 2,3-дифосфоглицерата. При этом важное значение имеет свойство Hb связывать значительное количество кислорода даже в условиях существенно сниженного рO₂ в капиллярах лёгких.

Характерны КПР ФС крови при развитии стресс-реакции, которая вызывает стойкие изменения красной крови. Так, эритроцитоз относится к числу наиболее постоянных симптомов болевой реакции. В некоторых случаях увеличение концентрации эритроцитов в периферической крови может быть весьма значительным. Кроме того, повышается содержание гемоглобина в периферической крови. Механизм этого явления — сокращение селезенки и выброса депонированных эритроцитов в циркулирующую кровь и депонирование плазмы в портальной системе, капиллярах и венах брюшной полости. При этом также отмечается поступление эритроцитарных резервов из костно-мозговых депо.

Под влиянием стресса возникают сложные изменения в лейкоцитарном составе крови, что связано с высокой лабильностью лейкоцитарного ростка крови и с той большой ролью, которую играют лейкоциты в защитных реакциях организма. Так, при болевых воздействиях наблюдается развитие лейкоцитоза и изменение лейкоцитарной формулы (нейтрофилез, нейтрофильный сдвиг влево, лимфопения, эозинопения). Лейкоцитоз при коцицептивных воздействиях чаще возникает вследствие увеличения абсолютного числа нейтрофилов, что сопровождается омоложением нейтрофильного состава крови и увеличением числа палочкоядерных и юных форм. Помимо полицитемии и нейтрофильного лейкоцитоза при КПР наблюдают увеличение количества тромбоцитов в периферической крови, вследствие механизма перераспределения, а также при участии костного мозга с последующей гиперплазией мегакариоцитарного аппарата костного мозга.

В свете описания КПР следует особо отметить механизм внесинаптической передачи нервного импульса в кроветворные органы, где клетки в основном находятся во взвешенном состоянии и не имеют непосредственной иннервации. Важно рассмотреть влияние на систему крови медиаторов нервной системы (катехоламины) или выделяющихся под их влиянием веществ, а также препаратов, блокирующих рецепторы тканей. Различные факторы воздействия, вызывающие те или иные изменения в картине крови, адресуются, прежде всего, к нервным центрам, откуда возбуждение по нервным путям передается в печень и селезенку, где образуются гемопоэтины, стимулирующие тот или иной вид гемопоэза.

Симпатическая иннервация стимулирует, а парасимпатическая тормозит гемопоэз. Уменьшение числа кровяных клеток в селезенке регулируется через альфа-адренорецепторы, увеличение числа лимфоидных клеток в костном мозгу — через бета-адренергические рецепторы, а через М-холинорецепторы опосредуется миграция эозинофилов из костного мозга.

Увеличение тонуса симпатической нервной системы и выделение катехоламинов при формировании стресс-реакции на любое воздействие приводит к изменению клеточного состава системы крови под влиянием больших доз адреналина: отмечается резко выраженный нейтрофилез, при котором содержание нейтрофилов увеличивается в 6—7 раз через 6 и 9 часов после начала воздействия. Через 24 часа число нейтрофилов резко снижается и приближается к уровню нормы или близкому к нему, сохраняясь в этих пределах и в дальнейшем. Число лимфоцитов через 6, 9 и 12 часов резко падает, возвращаясь к норме через 24 часа.

Изучение клеточного состава костного мозга показало, что уже через 3 часа от начала формирования КПР отмечается значительное увеличение содержания лимфоцитов, сохраняющееся на протяжении 6—9 часов. Вслед за этим число лимфоцитов резко падает и через 24 часа достигает уровня нормы, даже нижней ее границы. Число зрелых гранулоцитов в костном мозге в период между 3 и 9 часами убывало, возвращаясь к норме уже через 12—24 часа. Содержание бластных клеток гранулоцитарного ряда (миелобласт-миелоцит) в течение 24 часов колебалось в пределах доверительного интервала нормы и через 48 часов увеличивалось. Что касается эритроидных клеток костного мозга, то закономерных изменений обнаружить не удалось, хотя по данным некоторых исследователей число их подвергалось кратковременному увеличению или уменьшению.

Следует особо сказать о явлении адаптации ФС при повторных воздействиях. После повторного воздействия того же фактора в крови наблюдается однотипная стресс-реакция в виде нейтрофилеза и лимфопении. Однако степень повышения содержания нейтрофилов в периферической крови при повторном воздействии через 5 суток менее выражена, чем первичная. Еще менее значительно увеличение числа нейтрофилов в том случае, если повторное воздействие стрессора проводилось через 11 суток после первичного. Лимфопения после повторного воздействия была более кратковременной и слабо выраженной. Реакция на повторное воздействие в костном мозге существенно отличалась от первоначальных — при вторичном воздействии совсем не наблюдалось увеличения числа лимфоидных клеток. При повторном воздействии стрессоров в первые 12 часов не происходило уменьшения

числа зрелых клеток нейтрофильного ряда. Не наблюдалось также увеличения содержания бластных клеток этого ряда при повторном воздействии стрессора через 5 суток.

3. Основные патологические состояния и саногенетические реакции..

Патологических состояний системы крови, кроветворения и кроворазрушения великое множество. Поэтому перечислим лишь классы заболеваний по патогенетическому признаку:

- Изменение общего объема крови и гематокрита
- Расстройства свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови
- Нарушения и реактивные изменения в системе тромбоцитов.
- Нарушения и реактивные изменения в системе лейкоцитов
- Нарушения и реактивные изменения в системе эритроцитов.

Для примера рассмотрим наиболее распространенное патологическое состояние — анемию.

Анемия (малокровие) — снижение общего уровня гемоглобина (Hb), чаще проявляющееся в уменьшении его в единице объема крови. Анемия возникает либо когда убыль эритроцитов в крови (вследствие кровопотери или кроворазрушения) на данном отрезке времени превышает максимальные возможности регенерации костного мозга, либо вследствие недостаточной эритропоэтической функции костного мозга. Последняя в свою очередь зависит либо от дефицита необходимых для нормального кроветворения веществ (железа, витамина B₁₂, фолиевой кислоты — так называемые дефицитные анемии), либо от неусвоения (неиспользования) данных веществ костным мозгом (так называемой ахрестические анемии).

Патогенез некоторых анемий связан с генетическими особенностями: в одних случаях могут нарушаться энзимные структуры эритроцитов, что приводит к их повышенной чувствительности по отношению к различным внешним агентам (медикаментам, растительным продуктам) с последующим массивным внутри-сосудистым гемолизом; в других случаях под влиянием наследственных или приобретенных факторов нарушается синтез гема (смотри Гемоглобин), что приводит к состоянию ахрезии, то есть неиспользованию ряда метаболитов, в первую очередь железа и витаминов кроветворения (витаминов B₁₂, B₆, фолиевой кислоты).

Классификация анемий проводится на основе разных принципов, но наиболее подходящим для реабилитационного подхода — этиопатогенетический принцип:

1.1. Вследствие кровопотери (острая и хроническая);

1.2. Вследствие нарушения кровообразования: а) дефицитные (витамино-, железо-, белководефицитные); б) гипо- и апластические, метапластические;

1.3. Вследствие повышенного кроверазрушения (гемолитические): а) наследственные; б) приобретенные.

Саногенетические реакции.

Основная роль в защитной компенсации анемического состояния принадлежит нервной и сердечно-сосудистой системам. Гипоксия вследствие недостатка кислорода приводит к тому, что в кровь поступают недоокисленные продукты обмена веществ. Последние, воздействуя на центральную регуляцию кровообращения, а также на нервно-мышечный аппарат сердца, вызывают учащение сердечного ритма и ускорение кровотока, в результате чего минутный объем крови, выбрасываемой левым желудочком, увеличивается вдвое. При анемии в кровеносное русло поступают кровяные резервы из тканевых депо, главным образом из подкожной клетчатки. Одной из СГР при анемии является использование в биологическом окислении железосодержащих энзимов (цитохромоксидаза, каталаза), являющихся потенциальными носителями кислорода, а также процессов бескислородного дыхания при участии глутатиона.

Важнейшая роль в формировании СГР при анемии и восстановлении нормального состава крови принадлежит костному мозгу, его эритропоэтической функции. О состоянии эритропоэтической функции костного мозга судят по морфологической картине стернального пунктата (по методу М. И. Аринкина), в частности по количественному соотношению эритро- и лейко-бластических элементов; в нормальных условиях это соотношение составляет 1: 3 или 1: 4. При повышенной регенерации красной крови, когда костный мозг функционирует преимущественно в направлении эритропоэза, соотношение эритро — лейко изменяется в пользу эритробластов, достигая 1:1 или 2:1 и даже 3:1. Эритропоэз, как СГР, может быть следующих типов: а) эритробластический, б) пронормобластический, в) нормобластический, г) мегалобластический.

Другим типовым патологическим процессом, при котором в подсистеме крови формируются СГР, является воспаление.

Воспаление сопровождается целым комплексом многоступенчатых СГР со стороны ФС организации внутренней среды организма, но самым

важным ее компонентом, который формируется в подсистеме крови, является развитие лейкоцитарной реакции, основанной на механизме эмиграции лейкоцитов. В процессе формирования звена комплексной СГР ССС — венозной гиперемии реализуется такая СГР, как эмиграция лейкоцитов из сосудов в воспаленную ткань. Последовательность выхода лейкоцитов получила название закона Мечникова, согласно которому спустя несколько часов (1,5—2) с момента действия альтерирующего фактора нейтрофилы и другие сегментоядерные лейкоциты, а затем моноциты и лимфоциты интенсивно эмигрируют в очаг поражения. Процессу эмиграции предшествует нарушение осевого тока движения крови внутри сосуда. В условиях замедления кровотока эритроциты, объединяясь в «монетные столбики», занимают центральную часть сосуда, а лейкоциты, имеющие более низкую удельную массу, выходят из осевого тока сначала на границу плазматического слоя, а затем начинают прилипать к эндотелиальным клеткам сосуда. Важная роль в адгезии (лат. *adhaesio* - прилипание) лейкоцитов отводится так называемым эндотелиально-лейкоцитарным адгезивным молекулам (ЭЛАМ), которые экспрессируются на поверхности лейкоцитов, эндотелиальных клеток и макромолекулах межклеточного матрикса в очаге воспаления. Активаторами экспрессии ЭЛАМ на лейкоцитах и эндотелиальных клетках в зоне воспаления являются биологически активные вещества — цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-8, ЛТ В4, ФАТ, ФНО-а, а-интерферон, фракции комплемента С5а и Вb, хемотаксические факторы, липополисахариды бактерий и др.

Под влиянием указанных медиаторов в лейкоцитах и клетках эндотелия сосудов происходят конформационные изменения мембраны, освобождаются и экспрессируются молекулы адгезии. Большинство цитокинов в одинаковой степени влияет на адгезивность лейкоцитов и эндотелия, однако отмечается и избирательное действие медиаторов на различные клетки. Так, ЛТ В4 индуцирует появление молекул адгезии на нейтрофилах, ИЛ-1 — на эндотелии сосудов, компоненты комплемента — на моноцитах и гранулоцитах. В настоящее время известно несколько классов молекул клеточной адгезии:

1. *Селектины* — лектиновые молекулы клеточной адгезии, опосредующие самую раннюю стадию взаимодействия лейкоцитов и сосудистой стенки. Селектины экспрессируются рано и не обеспечивают прочного прикрепления лейкоцитов к эндотелию сосудов. Выделяют три вида селективов: L-селектины синтезируются всеми лейкоцитами, E-селектины синтезируются эндотелиоцитами. Указанные селективы обеспечивают феномен краевого стояния лейкоцитов. Источником Р-

селектинов являются тромбоциты и эндотелий сосудов, помимо участия в процессах маргинации лейкоцитов, они способствуют адгезии тромбоцитов.

2. *Интегрины* — это гетеродимерные белки, экспрессируемые различными лейкоцитами и клетками гемопоэтического ряда. Эндотелий экспрессирует лишь некоторые интегрины. В настоящее время идентифицировано пять видов интегринов. Наиболее важными для миграционного и фагоцитарного процесса являются три гетеродимера. Указанные интегрины ответственны за поздние стадии взаимодействия лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелия сосудов.

3. *Адгезивные молекулы суперсемейства иммуноглобулинов (ICAM)* — трансмембранные протеины с пятью внеклеточными доменами, экспрессируемые преимущественно эндотелием. Некоторые из этих молекул синтезируются неактивированными клетками и определяют интенсивность физиологической миграции лейкоцитов. В зоне воспаления под влиянием ИЛ-1, ФНО, гамма-интерферона активируются синтез и экспрессия молекул ICAM, что обеспечивает отсроченную фазу адгезии и эмиграции лейкоцитов. В группу белков, подобных иммуноглобулинам, включены лимфоцитарные рецепторы — CD2, CD58 (LFA-3). Они экспрессируются на Т-лимфоцитах и антигенпредставляющих клетках, участвуют в презентации антигена и контакте цитотоксических лимфоцитов с клетками-мишенями.

4. *Адрессины* — белки эндотелиальных клеток венул лимфоидных органов. Имеют большое значение в миграции лимфоцитов в очаги хронического и аутоиммунного воспаления. При остром воспалении адрессины менее значимы.

5. *Хрящевые соединительные белки*. Экспрессируются всеми видами лейкоцитов, распознают гиалуроновую кислоту, что обеспечивает перемещение лейкоцитов в основном веществе соединительной ткани.

При недостаточном образовании селектинов и интегринов или выработке антител к мембранным рецепторам снижаются адгезивные свойства лейкоцитов, нарушается их способность к эмиграции, накоплению в очаге воспаления и фагоцитозу, что может способствовать частым гнойным инфекциям и развитию сепсиса.

Важная роль в процессах адгезии и эмиграции принадлежит устранению отрицательного заряда эндотелиальных клеток и лейкоцитов за счет накопления в очаге воспаления одновалентных и двухвалентных ионов (H, K, Ca, Mn, Mg), а также катионных белков, выделяемых лейкоцитами. Факторами инициации адгезии лейкоцитов к стенке сосуда

являются комплемент (С5а), лейкотриены, фибронектин, иммуноглобулины (Fc-фрагмент IgG), гистамин.

После адгезии происходит перемещение лейкоцита по поверхности эндотелиоцита к межэндотелиальной щели, которая в очаге воспаления значительно расширена, а затем и образование ложноножки и передвижение лейкоцита через межэндотелиальную щель в подэндотелиальное пространство и базальную мембрану сосуда. Таким образом лейкоциты оказываются за пределами сосуда.

В большинстве случаев острого воспаления внутрисосудистые перемещения лейкоцитов и их эмиграция занимают несколько часов. Как правило, первыми в очаг воспаления выходят нейтрофилы, они обнаруживаются в воспаленной ткани уже через 6—24 часа. Несколько позднее эмигрируют моноциты и лимфоциты (24—48 часов). Такая асинхронность эмиграции клеток обусловлена неодновременным появлением молекул адгезии и хемотаксических факторов, специфичных для разных лейкоцитов. Нужно отметить, что временные интервалы эмиграции лейкоцитов и последовательность их выхода весьма относительны и определяются типом сосуда, видом воспаления и стадией воспаления.

Направленное движение лейкоцитов обеспечивается хемоаттрактантами, концентрация которых по мере развития вторичной альтерации в очаге воспаления нарастает, а также наличием рецепторов к различным хемоаттрактантам на поверхности лейкоцитов. При взаимодействии рецепторов и хемоаттрактантов возникает гиперполяризация мембраны лейкоцита, увеличивается ее проницаемость для ионов Са, инициируется синтез функционально активных фосфолипидов и циклических нуклеотидов, растет число внутриклеточных органелл, функционирование которых обеспечивает перемещение лейкоцита и секрецию содержимого гранул. Помимо ориентированного движения лейкоцитов, хемоаттрактанты индуцируют адгезию лейкоцитов к эндотелию, способствуют краевому стоянию лейкоцитов и их агрегации в просвете микрососудов. Хемотаксис опосредуется различными группами веществ:

1. *Цитотаксигенами*, которые, не являясь хемоаттрактантами, генерируют факторы хемотаксиса.

2. *Цитотаксинами*, которые оказывают прямое воздействие на лейкоциты. Некоторые цитотаксины специфичны для нейтрофилов (например, экстракт культуры *E.coli*), а другие цитотаксины индуцируют миграцию гранулоцитов и моноцитов.

Хемоаттрактанты могут иметь эндогенное и экзогенное происхождение. Экзогенными хемоаттрактантами являются пептиды бактерий, особенно содержащие N-формилловые группы. Свойствами эндогенных хемоаттрактантов обладают компоненты комплемента, иммуноглобулины, иммунные комплексы, лимфокины и монокины, кинины, лейкотриен В₄, продукты липоксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты, фактор, активирующий тромбоциты, фактор Хагемана, лизосомальные ферменты и другие.

Роль лейкоцитов в очаге воспаления. Эмигрировавшие в зону воспаления нейтрофилы являются активными фагоцитами, которые очищают зону воспаления от инфекционных возбудителей. Адгезия нейтрофилов к объекту фагоцитоза ускоряется благодаря опсонинам — активным белковым молекулам, прикрепляющимся к объекту и облегчающим распознавание объекта фагоцитирующими клетками. Одновременно с процессами направленного движения лейкоцитов и фагоцитозом в них происходит респираторный взрыв — резкое увеличение потребления кислорода для образования бактерицидных свободных кислородных радикалов (синглетный кислород, гидроксильный радикал, перекись водорода, супероксидный анион). Образование активных форм кислорода происходит с участием ферментов миелопероксидазы, супероксиддисмутазы и каталазы. Освобождающиеся в очаге воспаления активные формы кислорода являются высокотоксичными факторами для бактерий, грибов, микоплазм, вирусов, хламидий и других возбудителей, они нарушают структуру и функции мембран микробных клеток, ограничивают их жизнедеятельность или вызывают гибель микроорганизмов. Помимо антимикробной активности, усиление свободнорадикальных процессов вызывает повреждение интактных паренхиматозных клеток, эндотелиальных клеток сосудов и элементов соединительной ткани в очаге воспаления, что способствует дальнейшей альтерации ткани.

Кроме вновь синтезирующихся факторов оксидантной системы, в гранулах нейтрофилов содержатся лизоцим, лактоферрин, катионные белки, щелочная и кислая фосфатазы, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза, гиалуронидаза, β-глюкуронидаза, эластаза, коллагеназа, ФАТ, кинины, лейкоцитарный пироген, хемотаксические факторы. Таким образом, накопление нейтрофилов в очаге воспаления и освобождение ими указанных биологически активных веществ вызывают гибель или ограничение жизнедеятельности микроорганизмов, разрушение и лизис омертвевших тканей, очищение зоны повреждения. За счет нейтрофилов

вокруг очага воспаления формируется нейтрофильный защитный барьер, который ограничивает зону повреждения (совместно с моноцитарным и фибробластическим) от здоровой ткани и препятствует распространению инфекции и токсических повреждающих факторов. Высокоактивные медиаторы нейтрофилов участвуют в развитии вторичной альтерации, стимулируют выход биологически активных веществ из других клеток, способствуют расширению сосудов, увеличению их проницаемости, экссудации плазмы и эмиграции лейкоцитов. Поступая в системный кровоток, они вызывают проявление некоторых системных эффектов воспалительного процесса.

Эмигрировавшие в зону воспаления эозинофилы также обладают способностью фагоцитировать бактерии, грибы, иммунные комплексы. Они содержат примерно такой же набор ферментов, как и нейтрофилы (кроме лизоцима). Однако в фагоцитозе участвует меньший процент эозинофилов, и он протекает менее интенсивно, чем у нейтрофилов. В очаге воспаления эозинофилы выполняют две основные функции: они становятся модуляторами реакций гиперчувствительности и главным механизмом защиты от личиночных стадий паразитарных инфекций. Основными факторами, стимулирующими процесс дегрануляции эозинофилов, являются иммуноглобулины, иммунные комплексы, комплемент. Продукты секреции эозинофилов ингибируют выделение лаброцитами гистамина и участвуют в его инактивации за счет гистаминазы, эозинофильный катионный протеин связывает и нейтрализует гепарин, высокие концентрации арилсульфатазы инактивируют хемотаксические белки и медленно реагирующую субстанцию анафилаксии, фосфолипазы В и D инактивируют тромбоцитарный активаторный фактор. Под влиянием эндотоксинов и в процессе фагоцитоза эозинофилы продуцируют и выделяют эндогенный пироген, обеспечивающий развитие лихорадочной реакции, сопровождающей воспалительный процесс. Медиаторы эозинофилов, так же, как и нейтрофилов, могут участвовать в реакциях повреждения ткани и распространении вторичной альтерации.

Базофильные лейкоциты, как и другие гранулоциты, обладают способностью к фагоцитозу, но их фагоцитарная активность довольно низка. В зоне инфекционного и аллергического воспаления возникает реакция дегрануляции базофилов с выделением медиаторов воспаления — гистамина, гепарина, фактора активации тромбоцитов, лейкотриенов, калликрейна, эозинофильного хемотаксического фактора, ферментов.

Вслед за гранулоцитами в очаге воспаления накапливаются

мононуклеары. Моноциты, эмигрировавшие в ткани, превращаются в тканевые макрофаги. В зоне воспаления происходит накопление макрофагов за счет эмиграции моноцитов из кровеносного русла, а также за счет мобилизации тканевых макрофагов. Макрофаги обеспечивают фагоцитоз не только инфекционных возбудителей воспалительного процесса, но и клеточный детрит, тем самым очищая зону альтерации и подготавливая ее к последующей регенерации и репарации. Мононуклеарные фагоциты участвуют в обеспечении неспецифической защиты организма посредством фагоцитоза, секреции гуморальных факторов, таких как лизоцим, α -интерферон, ФНО, компоненты комплемента. В очаге воспаления макрофаги приобретают более выраженные антимикробные свойства благодаря фагоцитозу антимикробных компонентов, продуцируемых нейтрофилами (миелопероксидазы и катионных белков). Таким образом, макрофаги приобретают способность галогенировать белки. Микробицидная функция макрофагов реализуется через продукты «респираторного взрыва», секреции монокинов, лизосомальных ферментов. Окислительные реакции сопровождаются накоплением в очаге воспаления высокотоксичных продуктов ПОЛ, вызывающим дальнейшую деструкцию клеток, сосудов и элементов соединительной ткани.

При наличии этиологического агента в виде бактериального возбудителя моноциты/макрофаги являются антигенпрезентирующими клетками, обеспечивающими запуск иммунного ответа организма. В процессе представления антигена активированные макрофаги секретируют и освобождают такие цитокины, как ФНО, интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-15), компоненты комплемента, хемотаксические факторы [44]. Выделение зрелых форм интерлейкинов из клеток начинается уже через 2 часа после антигенной стимуляции и продолжается в течение 24—48 часов. Моноциты/макрофаги в зоне воспаления являются источником лизосомальных протеаз — коллагеназы, эластазы, ангиотензин конвертазы, активатора плазминогена; адгезивных веществ — фибронектина, тромбоспондина, протеогликанов; факторов роста — колониестимулирующих факторов, фактора роста фибробластов; эндогенных пирогенов.

Под действием пусковых медиаторов макрофагов в очаге воспаления происходит активация различных типов лейкоцитов, клеток соединительной ткани, эндотелия сосудов, паренхиматозных клеток, что приводит к синтезу и секреции биологически активных соединений, оказывающих повреждающие, защитные и системные эффекты.

Интенсивная эмиграция лимфоцитов в зону воспаления в большинстве случаев осуществляется после эмиграции нейтрофилов и моноцитов. Стимулированные лимфоциты выделяют биологически активные вещества — лимфокины, обеспечивающие развитие иммунного ответа, аллергических реакций, процессов пролиферации и репарации.

Все лейкоциты в зоне воспаления довольно быстро подвергаются жировой дегенерации, превращаются в гнойные тельца и удаляются вместе с гноем. В очаге воспаления возможны два пути гибели лейкоцитов. Первый — грубое повреждение мембраны, нарушение целостности клетки и ее некроз, что возможно в очаге первичной и вторичной альтерации под влиянием самого повреждающего агента и различных цитотоксических медиаторов воспаления. Второй — более мягкий, запрограммированный путь клеточной гибели, или апоптоз. При апоптозе наблюдаются уменьшение ядра лейкоцита, конденсация ядерного хроматина, фрагментация ДНК, подавление транскрипции, снижение синтеза рибосомной РНК и белков. Стареющие нейтрофилы теряют способность секретировать лизосомальные ферменты, и это исключает дальнейшее повреждение ткани. Макрофаги активно фагоцитируют апоптозные нейтрофилы. Поглощение апоптозных нейтрофилов обеспечивается взаимодействием тромбоспондина, секретируемого макрофагом и рецепторами нейтрофила. Путем апоптоза могут удаляться из очага воспаления не только нейтрофилы, но и эозинофилы и лимфоциты.

II. ПОДСИСТЕМА СЕРДЦА, СОСУДОВ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

1. Морфофункциональное строение и основные функции.

Непрерывность движения крови в организме человека обеспечивается как системой последовательно соединенных сосудов, осуществляющих системную гемодинамику, так и системой параллельно подключенных к аорте и полым венам сосудистых русел, представленных сосудами различных органов и обеспечивающих регионарную гемодинамику. Главное назначение кровообращения — обеспечение обмена газами, веществами и продуктами их метаболизма, а также тепловой энергией между кровью и клетками тканей — реализуется на уровне сосудистой системы органов. Именно здесь осуществляется непосредственное соприкосновение обменных сосудов с тканевыми элементами, а структурные особенности строения стенки кровеносных капилляров и низкая линейная скорость кровотока в них создают оптимальные условия для полноценного осуществления обменно-транспортной функции кровообращения.

Сердечно-сосудистая система человека состоит из двух последовательно соединенных отделов кровообращения: а) большой (системный) круг (насосом для этого отдела служит левое сердце) и б) малый (легочный) круг (движение крови в этом отделе обеспечивается правым сердцем). Между двумя кругами кровообращения существует принципиальное функциональное различие.

Объем крови, выбрасываемый за определенное время в большой круг, должен быть распределен по всем органам и тканям с учетом различных потребностей разных органов в кровоснабжении в состоянии покоя и в зависимости от функциональной деятельности органов. Все эти изменения постоянно контролируются, и кровоснабжение органов регулируется целым рядом управляющих механизмов.

Малый круг кровообращения (сосуды легких), через который проходит то же количество крови, что и через большой круг, предъявляет к правому сердцу относительно постоянные требования, так как малый круг участвует в выполнении, в основном, функции газообмена и теплоотдачи. Поэтому для регуляции легочного кровотока требуется менее сложная система.

1.1. «Исполнительные структуры».

Сердечно-сосудистая система состоит из сердца и системных сосудов — артерий, капилляров и вен. Транспортная функция ССС заключается в том, что сердце (насос) обеспечивает продвижение крови (транспортируемой среды) по замкнутой цепи сосудов (эластических трубок).

Сердце является главным насосом ССС. Функциональным элементом сердца служит мышечное волокно — цепочка из клеток миокарда, соединенных «конец в конец» и заключенных в общую саркоплазматическую оболочку (основную мембрану). В зависимости от морфологических и функциональных особенностей в сердце различают два типа волокон:

1. Волокна рабочего миокарда предсердий и желудочков, составляющие основную массу сердца и обеспечивающие его нагнетательную функцию.

2. Волокна водителя ритма (пейсмекера) и проводящей системы сердца, отвечающие за генерацию возбуждения и проведение его к клеткам рабочего миокарда.

Мышца сердца (миокард), подобно нервной ткани и скелетным мышцам, принадлежит к возбудимым тканям. Это означает, что волокна миокарда обладают *потенциалом покоя (ПП)*, отвечают на надпороговые

стимулы генерацией *потенциалов действия* (ПД) и способны проводить эти потенциалы без затухания. Мышечная ткань предсердий и желудочков ведет себя как *функциональный синцитий*: возбуждение, возникающее в каком-нибудь из этих отделов, охватывает все без исключения невозбужденные волокна. Благодаря этой особенности сердце подчиняется закону «все или ничего»: на раздражение оно либо отвечает возбуждением всех волокон, либо (если раздражитель подпороговый) не реагирует вовсе.

Ритмические сокращения сердца возникают под действием импульсов, зарождающихся в нем самом. Это свойство называется *автоматизмом*. Ритмические импульсы генерируются только специализированными клетками водителя ритма (пейсмекера) и проводящей системы сердца. В норме водителем ритма служит *синоатриальный узел* (САУ), расположенный в стенке правого предсердия у места впадения в него верхней полой вены. Частота разрядов САУ в покое составляет около 80 в 1 мин. От этого узла возбуждение распространяется сначала по рабочему миокарду обоих предсердий. При распространении возбуждения по проводящей системе оно на короткое время задерживается в *атриовентрикулярном узле* (АВУ). Остальные отделы специализированной системы — пучок Гиса с его левой и правой ножками и их конечные разветвления — волокна Пуркинье — проводят импульсы довольно быстро (со скоростью примерно 2 м/с), поэтому различные отделы желудочков достаточно синхронно охватываются возбуждением.

Автоматические сокращения сердца зависят не только от деятельности СА-узла. Остальные отделы проводящей системы также способны спонтанно генерировать импульсы, однако собственная частота разрядов клеток этих отделов мала; она тем ниже, чем дальше от пейсмекера расположены клетки. Благодаря этому в нормальных условиях потенциал действия в этих клетках возникает в результате прихода возбуждения от более часто разряжающихся верхних отделов, и их собственный автоматизм «не успевает» проявиться. Поскольку наибольшей частотой спонтанной активности обладает САУ, он служит пейсмекером первого порядка.

ПП миокардиоцитов создается преимущественно за счет уравновешенного входящего (натриевого) и выходящего (калиевого) тока. Его величина составляет —80... -90 мВ. ПД в клетках рабочего миокарда возникают лишь под влиянием распространяющегося от пейсмекера возбуждения. Амплитуда ПД достигает 120 мВ, а длительность достаточно большая: у миокардиоцитов желудочков около 330 мс, у миокардиоцитов предсердий — около 100 мс. Это согласуется с длительностью систолы

предсердий и желудочков.

Принято выделять пять фаз потенциала действия миокардиоцитов. Нулевая фаза — это фаза *быстрой деполяризации*: мембранный потенциал быстро достигает нуля, а затем +30 мВ. 1-я фаза — фаза быстрой начальной реполяризации, 2-я — *фаза плато*, 3-я фаза — *конечной реполяризации* и 4-я фаза — это так называемый *диастолический потенциал*, т. е. потенциал, который наблюдается в период покоя клетки.

В период быстрой деполяризации (0 фаза) вначале открываются быстрые натриевые каналы, и по ним в клетку устремляются ионы натрия. В результате мембранный потенциал достигает —40 мВ. В этот момент происходит инактивация быстрых натриевых каналов, открываются медленные натрий-кальциевые каналы, по которым в миокардиоцит входят ионы натрия и кальция. Это порождает достижение пика ПД. Медленные натрий-кальциевые каналы не способны к быстрой инактивации и остаются открытыми довольно долго — на протяжении 0-й, 1-й и 2-й фаз ПД.

Процесс реполяризации, как отмечалось выше, происходит в три этапа. Быстрая начальная реполяризация обусловлена входом в клетку ионов хлора (они отрицательно заряжены, поэтому частично компенсируют избыток катионов в миокардиоците). В период «плато» продолжается вход в клетку ионов натрия и кальция по медленным натрий-кальциевым каналам. Одновременно в этот период открываются калиевые каналы, и ионы калия начинают покидать миокардиоцит. Число входящих в клетку катионов (Na^+ , Ca^{2+}) становится равным числу выходящих катионов (K^+), в результате чего мембранный потенциал «застывает» на месте — возникает плато ПД. В фазу конечной реполяризации поток выходящих катионов калия сильнее потока входящих катионов (Na^+ , Ca^{2+}), т. к. медленные натрий-кальциевые каналы закрываются (инактивируются).

Во время фазы диастолического потенциала некоторое время еще сохраняется повышенная проницаемость для ионов калия, но постепенно калиевые каналы инактивируются.

Рефрактерность — состояние невозбудимости, обусловленное, главным образом, инактивацией быстрых натриевых каналов, наступающей при деполяризации. Эти каналы начинают восстанавливаться лишь после того, как мембрана реполяризуется примерно до уровня -40 мВ. Таким образом, продолжительность рефрактерного периода, как правило, тесно связана с длительностью ПД. Если он укорачивается или удлиняется, этому соответствуют такие же изменения периода рефрактерности. Длительный рефрактерный период предохраняет миокард от слишком быстрого

повторного возбуждения. Такое возбуждение могло бы нарушить нагнетательную функцию сердца. Вместе с тем фаза рефрактерности препятствует круговому движению возбуждения по миокарду, которое привело бы к нарушению ритмичного чередования сокращения и расслабления. В норме рефрактерный период клеток миокарда больше, чем время распространения возбуждения по предсердиям или желудочкам. Поэтому после того, как волна возбуждения из СА-узла или гетеротопного очага охватит полностью весь миокард, она угасает; обратный ход этой волны невозможен, так как все сердце находится в состоянии рефрактерности.

Что же касается клеток сердца, обладающих автоматизмом, то они спонтанно деполяризуются до критического уровня. В таких клетках за фазой реполяризации следует фаза медленной диастолической деполяризации, начинающаяся сразу после достижения максимального диастолического потенциала и приводящая к снижению мембранного потенциала до порогового уровня и возникновению ПД. В отличие от ПД медленная диастолическая деполяризация (пейсмекерный потенциал) — это местное, нераспространяющееся возбуждение.

Сокращение сердца запускается потенциалом действия. Ключевым событием в сокращении служит вход в клетку Ca^{2+} во время ПД. Значение кальциевого тока состоит не только в том, что он увеличивает длительность ПД и рефрактерного периода: перемещение кальция из наружной среды в клетку создает условия для регуляции силы сокращения. Однако количество кальция, входящего во время ПД, явно недостаточно для прямой активации сократительного аппарата; очевидно, большую роль играет выброс Ca^{2+} из внутриклеточных депо, запускаемый входом Ca^{2+} извне. Кроме того, входящий в клетку Ca^{2+} пополняет запасы Ca^{2+} , обеспечивая последующие сокращения.

ПД влияет на сократимость двумя путями. Во-первых, он играет роль пускового механизма («триггерное действие»), вызывающего сокращение путем высвобождения Ca^{2+} (преимущественно из внутриклеточных депо), а во-вторых в фазе расслабления обеспечивает пополнение внутриклеточных запасов Ca^{2+} , необходимое для последующих сокращений. Удаление Ca^{2+} из межклеточной среды приводит к полному разобщению электромеханического сопряжения; ПД при этом остается почти неизменным, но сокращений не происходит.

Из всех составляющих внеклеточной жидкости, влияющих на работу сердца, наибольший эффект оказывает концентрация ионов K^+ . При повышении содержания K^+ в наружной среде наблюдаются: а) снижение

потенциала покоя вследствие уменьшения градиента концентрации K^+ и б) увеличение проницаемости возбудимых мембран для K^+ (как при действии ацетилхолина на миокард предсердий). Снижение же внеклеточной концентрации K^+ (ниже 4 ммоль/л) приводит, главным образом, к повышению активности пейсмекера, при этом активируются также гетеротопные очаги возбуждения, что может сопровождаться нарушениями ритма.

Энергию, необходимую для совершения механической работы, сердце получает главным образом за счет окислительного разложения питательных веществ. О значении окислительных процессов для сердца говорит обилие в клетках миокарда митохондрий — органелл, содержащих ферменты окисления. КПД сердца (т. е. доля энергии, идущая на совершение механической работы) при нагрузке давлением меньше, чем при нагрузке объемом. У здорового сердца КПД составляет в зависимости от преобладания той или иной нагрузки 15—40%. При коронарной недостаточности, когда потребность сердца в кислороде превышает его поступление с кровью, снижение системного периферического сопротивления с целью уменьшения АД позволяет сократить потребление сердцем кислорода. На этом основано, в частности, терапевтическое действие нитроглицерина во время приступов стенокардии.

Сердце в отличие, например, от скелетных мышц — «всеядный орган». Довольно значительна доля свободных жирных кислот среди потребляемых сердцем веществ, кроме того, сердце в отличие от скелетных мышц способно использовать молочную кислоту. При интенсивной физической нагрузке, когда высвобождается большое количество лактата, это вещество служит дополнительным топливом, необходимым для усиленной работы сердца. Расщепляя молочную кислоту, сердце не только получает энергию, но также способствует поддержанию постоянства рН крови. Соотношение различных субстратов в общем балансе потребления питательных веществ сердцем зависит главным образом от их поступления (их концентрация в артериальной крови). В сердце обнаружен, кроме АТФ, и еще один макроэргический фосфат — креатинфосфат (КФ). Содержание его примерно равно содержанию АТФ. КФ служит особенно чувствительным показателем снабжения сердца питательными веществами и кислородом, т. к. от его расщепления зависит метаболический ресинтез АТФ. Вследствие такой способности сердца потреблять все доступные вещества, главная опасность нарушения коронарного кровообращения не в недостатке субстрата, а в дефиците кислорода. Кроме того, метаболическое расщепление различных веществ сопровождается

образованием довольно большого количества тепла, которое должно эффективно аккумулироваться кровью и своевременно отводиться, так как клеточные ферментные системы функционируют в крайне узких температурных границах.

Кровоснабжение сердца у человека, как правило, осуществляется через две коронарные артерии, отходящие от основания аорты. Правая снабжает большую часть правого желудочка, некоторые отделы перегородки и заднюю стенку левого желудочка. Остальные отделы сердца снабжаются левой коронарной артерией. Отток крови осуществляется преимущественно в венозный синус, остальная кровь оттекает по передним сердечным венам и венам Тебезия. В покое величина коронарного кровотока у человека составляет около 5% общего минутного объема. При интенсивной мышечной работе коронарный кровоток может возрасти в четыре раза и примерно во столько же раз увеличивается потребление сердцем кислорода. Даже в состоянии покоя сердце извлекает из крови намного больше кислорода, чем другие органы. При содержании кислорода в артериальной крови 20 мл/дл экстракция кислорода сердцем составляет около 14 мл/дл. Поэтому при повышении нагрузки на сердце возрастающая потребность его в кислороде не может быть покрыта за счет увеличения экстракции кислорода. Повышенная потребность сердца в кислороде удовлетворяется, главным образом, за счет увеличения коронарного кровотока. Это увеличение обусловлено расширением коронарных сосудов, т. е. снижением их гидродинамического сопротивления. Наиболее мощным стимулом для расширения коронарных сосудов служит недостаток кислорода: дилатация их наступает уже при снижении содержания кислорода в крови на 5%. К факторам, вызывающим расширение коронарных сосудов, относятся также аденозин — вещество, играющее важную роль в распаде макроэргических фосфорных соединений, и повышение внеклеточной концентрации ионов K^+ , H^+ , избыток углекислого газа. Факторы эндотелиального происхождения, например, оксид азота (NO), также способствуют расширению коронарных сосудов. В настоящее время полагают, что многие из вазоактивных соединений влияют на сосуды опосредованно, например, через образование NO. К таким соединениям относятся АТФ, АДФ, субстанция P, брадикинин, ацетилхолин.

Иннервация сердца осуществляется сердечными центрами продолговатого мозга и моста ЦНС. Их влияния передаются по симпатическим и блуждающим нервам. Как и в остальных органах, передатчиками нервных влияний на сердце служат химические

медиаторы — ацетилхолин и норадреналин.

В основе действия медиатора ацетилхолина лежит прежде всего повышение проницаемости возбудимых мембран для калия. В результате такого влияния мембранный потенциал стремится достичь равновесного потенциала для калия, что препятствует деполяризации. Этот эффект проявляется и в запаздывании медленной диастолической деполяризации в СА-узле, и в укорочении ПД миокарда предсердий, сопровождающемся ослаблением сокращений. Возможно также прямое ингибирующее действие ацетилхолина на медленный вход Ca^{2+} (т.е. снижение кальциевой проницаемости) в клетках предсердий. Что же касается желудочков, то в них эффект ацетилхолина связан преимущественно с блокадой симпатического влияния (блокада выделения норадреналина из окончаний симпатических нервов).

Медиатор норадреналин усиливают медленный входящий кальциевый ток (повышают кальциевую проницаемость). При этом сила сокращений увеличивается, поскольку возрастает эффективность электромеханического сопряжения. Влиянием катехоламинов также, очевидно, обусловлено усиление медленного входящего кальциевого тока. Что касается ускорения расслабления сердечной мышцы, сопровождающего положительный инотропный эффект, то его связывают со стимуляцией поступления Ca^{2+} во внутриклеточное депо. Влияние на сердце норадреналина и адреналина опосредовано возбуждением так называемых α - и β -адренорецепторов.

Волокна от правого блуждающего нерва иннервируют преимущественно правое предсердие и особенно обильно синоатриальный узел. К АВ-узлу подходят главным образом волокна от левого блуждающего нерва. Вследствие этого правый блуждающий нерв влияет преимущественно на частоту сокращений сердца, а левый — на АВ-проведение. Влияние блуждающих нервов на желудочки выражено слабо и проявляется косвенно — за счет торможения симпатических эффектов.

Симпатические нервы равномерно распределены по всем отделам сердца. Преганглионарные симпатические сердечные волокна берут начало в боковых рогах верхних грудных сегментов спинного мозга. В шейных и верхних грудных ганглиях симпатического ствола, в частности в звездчатом ганглии, эти волокна переключаются на постганглионарные нейроны. Отростки последних подходят к сердцу в составе нескольких сердечных нервов. Кроме того, симпатoadреналовая система влияет на сердце посредством катехоламинов, выделяющихся в кровь из мозгового слоя надпочечников. Поскольку ритм полностью денервированного сердца

(собственный ритм) существенно выше, чем частота сокращений сердца в состоянии покоя, считается, что в покое тонус блуждающих нервов преобладает над тонусом симпатических.

Функциональные группы сосудов подразделяют на шесть групп: а) амортизирующие сосуды (сосуды эластического типа), б) резистивные сосуды, в) сосуды-сфинктеры, г) обменные сосуды, д) емкостные сосуды,; е) шунтирующие сосуды.

Амортизирующие сосуды — артерии эластического типа с относительно большим содержанием эластических волокон, такие как аорта, легочная артерия и прилегающие к ним участки больших артерий. Выраженные эластические свойства таких сосудов, в частности аорты, обуславливают амортизирующий эффект. Этот эффект заключается в амортизации (сглаживании) периодических систолических волн кровотока.

Резистивные сосуды — концевые артерии, артериолы и в меньшей степени капилляры и венулы. Концевые артерии и артериолы, т. е. прекапиллярные сосуды, имеющие относительно малый просвет и толстые стенки с развитой гладкой мускулатурой, оказывают наибольшее сопротивление кровотоку.

Сосуды-сфинктеры — конечные отделы прекапиллярных артериол. От сужения или расширения сфинктеров зависит число функционирующих капилляров, т. е. площадь обменной поверхности капилляров.

Обменные сосуды — капилляры. В них происходят диффузия и фильтрация. Капилляры не способны к сокращениям, диаметр их изменяется пассивно вслед за колебаниями давления в прекапиллярных и посткапиллярных резистивных сосудах и сосудах-сфинктерах. Диффузия и фильтрация происходят также в венулах, поэтому их можно относить к обменным сосудам.

Емкостные сосуды — главным образом вены. Благодаря своей высокой растяжимости вены способны вмещать или выбрасывать большие объемы крови без существенного влияния на другие параметры кровотока. В связи с этим они могут играть роль резервуаров крови. В замкнутой сосудистой системе изменения емкости какого-либо отдела обязательно сопровождаются перераспределением объема крови. Поэтому изменения емкости вен, наступающие при сокращениях гладких мышц, влияют на распределение крови во всей кровеносной системе и тем самым прямо или косвенно на общую функцию кровообращения.

Шунтирующие сосуды — артериовенозные анастомозы, присутствующие в тканях. Когда эти сосуды открыты, кровоток через

капилляры либо уменьшается, либо полностью прекращается.

Последние 4 вида сосудов (*сосуды-сфинктеры, обменные сосуды, емкостные сосуды шунтирующие сосуды*) относятся к микроциркуляторному руслу.

Гладкие мышцы сосудов постоянно, даже после устранения всех внешних нервных и гуморальных регуляторных влияний на сосуды, находятся на исходном уровне сокращения. Это так называемый базальный тонус. Возникновение его обусловлено тем, что в некоторых участках гладкой мускулатуры сосудистой стенки имеются очаги автоматии, генерирующие ритмические импульсы. Распространение этих импульсов на остальные гладкие мышечные клетки вызывает их возбуждение и создает базальный тонус. Кроме того, гладкие мышцы сосудистых стенок находятся под влиянием постоянной тонической импульсации, поступающей по волокнам симпатических нервов. Симпатические влияния формируются в сосудодвигательном центре и поддерживают определенную степень сокращения гладкой мускулатуры сосудов.

Иннервация сосудов осуществляется преимущественно вегетативными нервами, которые иннервируют все кровеносные сосуды, кроме капилляров, однако плотность и функциональное значение этой иннервации широко варьируют в различных органах сосудистой системы. Сосудодвигательные симпатические волокна обильно иннервируют мелкие артерии и артериолы кожи, почек и чревной области. В головном мозге и скелетных мышцах эти сосуды иннервированы относительно слабо. Плотность иннервации вен обычно соответствует таковой артерий, хотя в целом она значительно меньше. Симпатические нервы идут в составе спинномозговых смешанных нервов, а также по стенкам артерий (в их адвентициальной оболочке). Поскольку перерезка симпатических нервов вызывает расширение сосудов той области, которая иннервируется этими нервами, считают, что артерии и артериолы находятся под непрерывным сосудосуживающим влиянием симпатических нервов. Расширение артерий и артериол происходит при раздражении симпатических нервов. При преобладании активации симпатическим импульсом преимущественно клеточных α -адренорецепторов наблюдается сжатие (констрикция) сосудов. При суммарном превалировании активности β -адренорецепторов на клетках —эффекторах (ГМК сосудов), наоборот, происходит вазодилатация.

Разнонаправленные влияния нейротрансмиттеров симпатической системы — катехоламинов (норадреналин и адреналин) на сосуды объясняется разной плотностью и степенью активации различных типов

адренорецепторов в их стенке — альфа и бета. Эти рецепторы представляют собой участки мембраны сосудистых мышц, имеющие особое химическое строение. Возбуждение α -адренорецепторов сопровождается сокращением мускулатуры сосудов, а возбуждение β -адренорецепторов — ее расслаблением. Норадреналин действует преимущественно на α -адренорецепторы, а адреналин — на β -рецепторы. Во всех типах кровеносных и лимфатических сосудов имеются оба типа рецепторов, хотя их количество и степень активации в разных частях сосудистой системы могут быть различными. Если в сосудах преобладает активность α -адренорецепторов, то будет наблюдаться их сужение, а если преобладает активность β -адренорецепторов, то — расширение. Следует также учитывать, что порог возбуждения β -адренорецепторов ниже, чем α -адренорецепторов, хотя при возбуждении и тех, и других вначале преобладают эффекты α -рецепторов.

Кровяное депо. В состоянии покоя у человека до 45—50% всего объема крови, имеющейся в организме, находится в кровяных депо: селезенке, печени, подкожном сосудистом сплетении и легких. В селезенке содержится 500 мл крови, которая может быть почти полностью выключена из циркуляции. Резервуарная функция селезенки. Осуществляется благодаря особой структуре ее сосудов. Кровь из капилляров поступает сначала в венозные синусы и лишь затем переходит в вены. Синусы имеют легко растяжимые стенки и могут вмещать большое количество крови и, опорожняясь, изливать эту кровь в селезеночную вену и, следовательно, в общий кровоток. В селезеночных артериях и селезеночных синусах у места впадения их в вены имеются сфинктеры, регулирующие приток и отток крови. При сокращении венозных сфинктеров отток крови затрудняется, и кровь задерживается в синусах, вызывая увеличение размеров селезенки. При этом сфинктеры обычно сдавливают просвет сосудов не полностью. Остаются узкие просветы, задерживающие форменные элементы крови, но пропускающие плазму. При открытых артериальных сфинктерах приток крови в селезенку неограничен, давление в ее сосудах растет, и повышается уровень фильтрационного давления, вследствие чего плазма крови проходит через венозные сфинктеры в вены и общий кровоток. Благодаря этому кровь в сосудах селезенки сгущается. Селезенка может вместить до 1/5 эритроцитов всей крови организма.

При физических и эмоциональных напряжениях влияния, идущие к селезенке по симпатическим волокнам, а также адреналин, выбрасываемый в кровь мозговым веществом надпочечников, вызывают сокращение гладкой мускулатуры капсулы, трабекул и сосудов в данном

органе. Венозные сфинктеры при этом открываются и депонированная в селезенке кровь выбрасывается в общий кровоток. В кровоток поступает дополнительно и большое количество эритроцитов. Таким образом, селезенка является основным депо эритроцитов. Большое количество их, поступая в циркулирующую кровь при физических и эмоциональных напряжениях, значительно повышает кислородную емкость крови. Гладкие мышцы селезенки могут сокращаться под влиянием импульсов, поступающих из коры большого мозга, т. е. условно-рефлекторным путем. Вследствие этого любые сигналы о предстоящей физической нагрузке или эмоциональном напряжении могут вызывать сокращение гладких мышц селезенки и выход в кровь большого количества эритроцитов. Организм оказывается заблаговременно подготовленным к предстоящим физическим и эмоциональным нагрузкам. Выход крови из селезенки наблюдается также при кровопотерях, ожогах, травмах, гипоксии, асфиксии, анестезии и при ряде других состояний.

Депонирующая роль печени и кожи. Кровь, находящаяся в сосудах печени и сосудистом сплетении кожи (у человека до 1 л), циркулирует значительно медленнее (в 10—20 раз), чем в других сосудах. Поэтому кровь в данных органах задерживается, т. е. они также являются резервуарами крови. Большую роль в качестве депо крови играет печень. В стенках крупных ветвей печеночных вен имеются мышечные пучки, образующие сфинктеры, которые, сокращаясь, сужают устье вен, что препятствует оттоку крови от печени. Кровь, находящаяся в печени, не выключается из циркуляции, как это происходит в селезенке, но ее движение замедляется. Регуляция кровенаполнения печени, а, следовательно, ее функция как депо крови осуществляется рефлекторным путем. Роль депо крови выполняют вся венозная система и в наибольшей степени вены кожи.

Региональное кровообращение. Процессы непрерывного приспособления организма к постоянно изменяющимся условиям внешней и внутренней среды вовлекают в активную деятельность различные регионы и группы органов. Это требует четкой координации и высокой надежности в адекватном перераспределении крови между работающими органами. Наконец, сосудистые сети органов, выполняя в общей схеме устройства сердечно-сосудистой системы роль параллельно включенных проводников, в значительной мере определяют величину общего периферического сопротивления сосудов и тем самым влияют на показатели системной гемодинамики. Ряд областей имеют довольно обособленные сосудистые бассейны.

Мозговое кровообращение призвано обеспечивать мозговую ткань, в которой непрерывно протекают энергоемкие процессы, требующие потребления глюкозы. Нервная ткань практически не обладает ни субстратом для анаэробных окислительных процессов, ни запасами кислорода, а следовательно, для нормального функционирования мозга необходима высокая интенсивность его кровоснабжения. В связи с этим головной мозг в состоянии функционального покоя получает около 15% от сердечного выброса. Следует отметить, что серое вещество обеспечивается кровью интенсивнее, чем белое, что обусловлено более высокой клеточной активностью. Снижение интенсивности кровоснабжения головного мозга чревато развитием дефицита кислорода и глюкозы в мозговой ткани, что может привести к нарушениям деятельности мозга. В здоровом организме, благодаря надежным механизмам ауторегуляции мозгового кровотока, питание мозга остается практически неизменным при падении системного АД вплоть до 50 мм рт. ст.

Венечное кровообращение. Поперечнополосатая мускулатура сердца в отличие от скелетной характеризуется высоким потреблением энергии аэробного происхождения, что обуславливает значительную потребность миокарда в интенсивном кровоснабжении. Доставка артериальной крови в миокард осуществляется венечными (коронарными) артериями, которые, разветвляясь и широко анастомозируя во всех слоях и отделах сердца, образуют густую сеть капилляров и практически каждое мышечное волокно снабжено собственным обменным сосудом. Венозный отток от миокарда осуществляется через широкий венечный (коронарный) синус, открывающийся в полость правого предсердия. Прекращение кровотока по коронарным артериям при их закупорке или значительном спазме приводит к стойкому нарушению нагнетательной функции сердца.

В состоянии функционального покоя у взрослого человека коронарный кровоток составляет 4—5% от всего сердечного выброса. В условиях интенсивной физической работы, когда происходит активация сердечной деятельности, объемная скорость кровотока в сердечной мышце возрастает, достигая 350—400 мл/100 г/мин (функциональная гиперемия).

Коронарный кровоток существенно изменяется в зависимости от периода сердечного цикла. В период систолы желудочков интенсивность коронарного кровотока (особенно в миокарде левого желудочка) снижается, а во время диастолы увеличивается. Описанные периодические колебания объясняются двумя основными причинами: первая из них обусловлена пульсирующим характером давления в аорте, а вторая (основная) —

изменениями напряжения в стенке миокарда. В систолу, когда это напряжение значительно возрастает, сдавливаются сосуды среднего и внутреннего слоев миокарда, движение крови в левой коронарной артерии затруднено. В диастолу напряжение в миокарде падает, проходимость сосудов восстанавливается и кровоток увеличивается. В увеличении кровотока через миокард в период диастолы не исключена роль реактивной (постокклюзионной) гиперемии.

Несмотря на выраженное снижение кровотока во время систолы, метаболические потребности миокарда при нормальной частоте сокращений сердца полностью удовлетворяются за счет ряда функциональных особенностей: 1) высокой экстракцией кислорода миоглобином мышцы сердца (до 75%); 2) высокой объемной скоростью кровотока в миокарде; 3) высокой растяжимостью коронарных сосудов; 4) фазными колебаниями кровотока в венах сердца противоположной направленности, а именно ускорением оттока крови в систолу и замедлением его в диастолу. Вместе с тем в условиях тахикардии, когда происходит укорочение диастолы, эти функциональные особенности в меньшей степени компенсируют систолическое ограничение кровоснабжения сердца.

Легочное кровообращение. Важнейшей особенностью организации кровоснабжения легких является ее двухкомпонентный характер, поскольку легкие получают кровь из сосудов малого круга кровообращения и бронхиальных сосудов большого круга кровообращения. Функциональное значение сосудистой системы малого круга кровообращения состоит в обеспечении газообменной функции легких, тогда как бронхиальные сосуды удовлетворяют собственные циркуляторно-метаболические потребности легочной ткани.

Легочная артерия и ее ветви диаметром более 1мм являются сосудами эластического типа, что способствует значительному сглаживанию пульсации крови, поступающей во время систолы правого желудочка в легкие. Более мелкие артерии (диаметром от 1мм до 100мкм) относят к артериям мышечного типа. Они обуславливают величину гидродинамического сопротивления в малом круге кровообращения. В самых мелких артериях (диаметром менее 100 мкм) и в артериолах содержание ГМК прогрессивно снижается, и в артериолах диаметром менее 45 мкм они полностью отсутствуют. Поскольку безмышечные артериолы тесно связаны с окружающей альвеолярной паренхимой, интенсивность кровоснабжения легких непосредственно зависит от интенсивности вентиляции альвеол. Капилляры легких образуют

на поверхности альвеол очень густую сеть, и при этом на одну альвеолу приходится несколько капилляров. В связи с тем, что стенки альвеол и капилляров тесно контактируют, образуя единую альвеолярно-капиллярную мембрану, создаются наиболее благоприятные условия для эффективных вентиляционно-перфузионных взаимоотношений. В условиях функционального покоя у человека капиллярная кровь находится в контакте с альвеолярным воздухом в течение примерно 0,75 с. При физической работе продолжительность контакта укорачивается более чем в два раза и составляет в среднем 0,35 с.

В результате слияния капилляров образуются характерные для легочной сосудистой системы безмышечные посткапиллярные венулы, трансформирующиеся в венулы мышечного типа и далее в легочные вены. Особенностью сосудов венозного отдела являются их тонкостенность и слабая выраженность ГМК. Структурные особенности легочных сосудов, в частности артерий, определяют большую растяжимость сосудистого русла, что создает условия для более низкого сопротивления (приблизительно в 10 раз меньше, чем в системе большого круга кровообращения), а следовательно, более низкого кровяного давления. В связи с этим система малого круга кровообращения относится к области низкого давления. Давление в легочной артерии составляет в среднем 15—25 мм рт. ст., а в венах — 6—8 мм рт. ст. Градиент давления равен примерно 9—17 мм рт. ст., т. е. значительно меньше, чем в большом круге кровообращения. Несмотря на это, повышение системного АД или же значительное увеличение кровотока (при активной физической работе человека) существенно не влияет на трансмуральное давление в легочных сосудах из-за их большей растяжимости. Большая растяжимость легочных сосудов определяет еще одну функциональную особенность этого региона, заключающуюся в способности депонировать кровь и тем самым предохранять легочную ткань от отека при увеличении минутного объема кровотока.

Минутный объем крови в легких соответствует минутному объему крови в большом круге кровообращения и в условиях функционального покоя составляет в среднем 5 л/мин. При активной физической работе этот показатель может возрасти до 25 л/мин.

Распределение кровотока в легких характеризуется неравномерностью кровоснабжения верхних и нижних долей, так как низкое внутрисосудистое давление определяет высокую зависимость легочного кровотока от гидростатического давления. Так, в вертикальном положении верхушки легкого расположены выше основания легочной артерии, что практически

уравнивает АД в верхних долях легких с гидростатическим давлением. По этой причине капилляры верхних долей слабо перфузируются, тогда как в нижних долях благодаря суммированию АД с гидростатическим давлением кровоснабжение обильное. Описанная особенность легочного кровообращения играет важную роль в установлении перфузионно-вентиляционных отношений в дыхательной системе.

Интенсивность кровоснабжения легких зависит от циклических изменений плеврального и альвеолярного давлений в различные фазы дыхательного цикла. Во время вдоха, когда плевральное и альвеолярное давление уменьшаются, происходит пассивное расширение крупных внелегочных и внутрилегочных сосудов, сопротивление сосудистого русла дополнительно снижается и кровоснабжение легких в фазу вдоха увеличивается.

Лимфатическая сосудистая система человека и теплокровных животных состоит из следующих образований: 1) лимфатических капилляров, представляющих собой замкнутые с одного конца эндотелиальные трубки, пронизывающие практически все органы и ткани; 2) внутриорганных сплетений посткапилляров и мелких, снабженных клапанами, лимфатических сосудов; 3) экстраорганных отводящих лимфатических сосудов, впадающих в главные лимфатические стволы, прерывающихся на своем пути лимфатическими узлами; 4) главных лимфатических протоков — грудного и правого лимфатического, впадающих в крупные вены шеи. Лимфатические капилляры и посткапилляры представляют собой часть лимфатической системы; в них под влиянием изменяющихся градиентов гидростатического и коллоидно-осмотического давлений происходит образование лимфы. Стенки лимфатических капилляров и посткапилляров представлены одним слоем эндотелиальных клеток, прикрепленных с помощью коллагеновых волокон к окружающим тканям. В стенке лимфатических капилляров между эндотелиальными клетками имеется большое количество пор, которые при изменении градиента давления могут открываться и закрываться. Внутри- и внеорганные лимфатические сосуды, лимфатические стволы и протоки выполняют преимущественно транспортную функцию, обеспечивая доставку образовавшейся в лимфатической системе лимфы в систему кровеносных сосудов. Лимфатические сосуды являются системой коллекторов, представляющих собой цепочки лимфангионов. Лимфангион является морфофункциональной единицей лимфатических сосудов и состоит из мышечной «манжетки», представленной спиралеобразно расположенными гладкими мышечными клетками и двух клапанов —

дистального и проксимального. Крупные лимфатические сосуды конечностей и внутренних органов сливаются в грудной и правый лимфатический протоки. Из протоков лимфа поступает через правую и левую подключичную вены в общий кровоток.

Лимфатические капилляры начинаются слепыми концами, «погруженными» в интерстиций. Выстилающие стенку лимфатического капилляра эндотелиальные клетки прикреплены коллагеновыми волокнами, филаментом к окружающей капилляр соединительной ткани, благодаря чему просвет лимфатического капилляра остается открытым. «Конструкция» стенки лимфатического капилляра организована так, что в местах соединения соседствующих эндотелиальных клеток край одной клетки прикрывает свободно свисающий в просвет капилляра край другой клетки, формируя маленький клапан. Под давлением интерстициальной жидкости клапан открывается внутрь капилляра, и жидкость вместе с содержащимися в ней молекулами белка, другими суспензированными в ней частицами поступает в лимфатический капилляр. Размер пор, прикрываемых краями таких клапанов, позволяет проходить через них крупным молекулам белков плазмы, вышедшим из крови в интерстициальное пространство. Жидкость не может покидать капилляр через эту же щель между эндотелиальными клетками, так как ее обратное движение закрывает створку клапана. Лимфа из лимфатического капилляра оттекает в более крупные лимфатические коллекторы, в которых также имеются клапаны, располагающиеся в нескольких миллиметрах один от другого по току лимфы и препятствующие ее обратному движению.

На отток лимфы по лимфатическим капиллярам влияют: а) величина давления интерстициальной жидкости, б) автоматические сокращения гладких мышц стенок лимфатических коллекторов и больших лимфатических сосудов, г) ритмические сдавливания лимфатических сосудов внешними тканями, д) перекачивание жидкости из лимфатических капилляров способствует сокращение их эндотелиальных клеток, содержащих сократительный филамент актомиозин.

Образование лимфы. Лимфа — жидкость, возвращаемая в кровоток из тканевых пространств по лимфатической системе. Лимфа образуется из тканевой (интерстициальной) жидкости, накапливающейся в межклеточном пространстве в результате преобладания фильтрации жидкости над реабсорбцией через стенку кровеносных капилляров. Движение жидкости из капилляров и внутрь их определяется соотношением гидростатического и осмотического давлений, действующих через эндотелий капилляров. Осмотические силы стремятся удержать

плазму внутри кровеносного капилляра для сохранения равновесия с противоположно направленными гидростатическими силами. Вследствие того, что стенка кровеносных капилляров не является полностью непроницаемой для белков, некоторое количество белковых молекул постоянно просачивается через нее в интерстициальное пространство. Накопление белков в тканевой жидкости увеличивает ее осмотическое давление и приводит к нарушению баланса сил, контролирующих обмен жидкости через капиллярную мембрану. В результате концентрация белков в интерстициальной ткани повышается, и белки по градиенту концентрации начинают поступать непосредственно в лимфатические капилляры. Кроме того, движение белков внутрь лимфатических капилляров осуществляется посредством пиноцитоза. Утечка белков плазмы в тканевую жидкость, а затем в лимфу, зависит от органа. Так, в легких она равна 4%, в желудочно-кишечном тракте — 4,1%, сердце — 4,4%, в печени достигает 6,2%.

Скорость и объем лимфообразования определяются процессами микроциркуляции и взаимоотношением системной и лимфатической циркуляции. Так, при минутном объеме кровообращения, равном 6 л., через стенки кровеносных капилляров в организме человека фильтруется около 15мл. жидкости. Из этого количества 12 мл жидкости реабсорбируется. В интерстициальном пространстве остается 3 мл жидкости, которая в дальнейшем возвращается в кровь по лимфатическим сосудам. Если учесть, что за час в крупные лимфатические сосуды поступает 150—180мл. лимфы, а за сутки через грудной лимфатический проток проходит до 4 л лимфы, которая в дальнейшем поступает в общий кровоток, то значение возврата лимфы в кровь становится весьма ощутимым.

Движение лимфы начинается с момента ее образования в лимфатических капиллярах, поэтому факторы, которые увеличивают скорость фильтрации жидкости из кровеносных капилляров, будут также увеличивать скорость образования и движения лимфы. Факторами, повышающими лимфообразование, являются увеличение гидростатического давления в капиллярах, возрастание общей поверхности функционирующих капилляров (при повышении функциональной активности органов), увеличение проницаемости капилляров, введение гипертонических растворов. Роль лимфообразования в механизме движения лимфы заключается в создании первоначального гидростатического давления, необходимого для перемещения лимфы из лимфатических капилляров и посткапилляров в отводящие лимфатические сосуды.

В лимфатических сосудах основной силой, обеспечивающей перемещение лимфы от мест ее образования до впадения протоков в крупные вены шеи, являются ритмические сокращения лимфангионов. Лимфангионы, которые можно рассматривать как трубчатые лимфатические микросердца, имеют в своем составе все необходимые элементы для активного транспорта лимфы: развитую мышечную «манжетку» и клапаны. По мере поступления лимфы из капилляров в мелкие лимфатические сосуды, происходит наполнение лимфангионов лимфой и растяжение их стенок, что приводит к возбуждению и сокращению гладких мышечных клеток мышечной «манжетки». Сокращение гладких мышц в стенке лимфангиона повышает внутри него давление до уровня, достаточного для закрытия дистального клапана и открытия проксимального. В результате происходит перемещение лимфы в следующий центрипетальный лимфангион. Заполнение лимфой проксимального лимфангиона приводит к растяжению его стенок, возбуждению и сокращению гладких мышц и перекачиванию лимфы в следующий лимфангион. Таким образом, последовательные сокращения лимфангионов приводят к перемещению порции лимфы по лимфатическим коллекторам до места их впадения в венозную систему. Работа лимфангионов напоминает деятельность сердца. Как в цикле сердца, в цикле лимфангиона имеются систола и диастола. По аналогии с гетерометрической саморегуляцией в сердце, сила сокращения гладких мышц лимфангиона определяется степенью их растяжения лимфой в диастолу. И наконец, как и в сердце, сокращение лимфангиона запускается и управляется одиночным платообразным потенциалом действия

Стенка лимфангионов имеет развитую иннервацию, которая в основном представлена адренергическими волокнами. Роль нервных волокон в стенке лимфангиона заключается не в побуждении их к сокращению, а в модуляции параметров спонтанно возникающих ритмических сокращений. Кроме этого, при общем возбуждении симпатико-адреналовой системы могут происходить тонические сокращения гладких мышц лимфангионов, что приводит к повышению давления во всей системе лимфатических сосудов и быстрому поступлению в кровяной ток значительного количества лимфы. Гладкие мышечные клетки высокочувствительны к некоторым гормонам и биологически активным веществам. В частности, гистамин, увеличивающий проницаемость кровеносных капилляров и приводящий тем самым к росту лимфообразования, увеличивает частоту и амплитуду

сокращений гладких мышц лимфангионов. Миоциты лимфангиона реагируют также на изменения концентрации метаболитов, pO_2 и повышение температуры.

В организме, помимо основного механизма, транспорту лимфы по сосудам способствует ряд второстепенных факторов. Во время вдоха усиливается отток лимфы из грудного протока в венозную систему, а при выдохе он уменьшается. Движения диафрагмы влияют на ток лимфы — периодическое сдавливание и растяжение диафрагмой цистерны грудного протока усиливает заполнение ее лимфой и способствует продвижению по грудному лимфатическому протоку. Повышение активности периодически сокращающихся мышечных органов (сердце, кишечник, скелетная мускулатура) влияет не только на усиление лимфооттока, но и способствует переходу тканевой жидкости в капилляры. Сокращения мышц, окружающих лимфатические сосуды, повышают внутрилимфатическое давление и выдавливают лимфу в направлении, определяемом клапанами. При иммобилизации конечности отток лимфы ослабевает, а при активных и пассивных ее движениях — увеличивается. Ритмическое растяжение и массаж скелетных мышц способствуют не только механическому перемещению лимфы, но и усиливают собственную сократительную активность лимфангионов в этих мышцах.

1.2. Рецепция результата.

Рефлекторные изменения тонуса артерий — сосудистые рефлексы — вызываются сигналами от рецепторов самих сосудов. Сосудистые рефлексы могут быть разделены на две группы: собственные и сопряженные рефлексы. Важное физиологическое значение имеют рецепторы, сосредоточенные в дуге аорты и в области разветвления сонной артерии на внутреннюю и наружную. Указанные участки сосудистой системы получили название сосудистых рефлексогенных зон. Рецепторы, расположенные в дуге аорты, являются окончаниями центростремительных волокон, проходящих в составе аортального нерва.

В рефлексогенной зоне сонного синуса (каротидный синус, *sinus caroticus*) расположены рецепторы, от которых идут центростремительные нервные волокна, образующие синокаротидный нерв, или нерв Геринга. Понижение системного АД обусловлено тем, что растяжение стенки сонной артерии возбуждает рецепторы каротидного синуса, рефлекторно понижает тонус сосудосуживающего центра и повышает тонус ядер блуждающих нервов.

Рецепторы сосудистых рефлексогенных зон возбуждаются при повышении давления крови в сосудах, поэтому их называют

прессорецепторами, или барорецепторами. Понижение АД вследствие, например, уменьшения объема крови в организме (при кровопотерях), ослабления деятельности сердца или при перераспределении крови и оттоке ее в избыточно расширившиеся кровеносные сосуды какого-нибудь крупного органа ведет к тому, что прессорецепторы дуги аорты и сонных артерий раздражаются менее интенсивно, чем при нормальном АД. Влияние аортальных и синокаротидных нервов на нейроны сердечно-сосудистого центра ослабляется, сосуды сужаются, работа сердца усиливается, и АД нормализуется.

Принципиально иной механизм регуляции АД «на выходе» системы, «по возмущению». Необходимые для этого реакции запускаются сигналами, возникающими в рецепторах растяжения миокарда и коронарных сосудов, несущих информацию о степени наполнения кровью полостей сердца и артериальной системы.

Сосудистые рефлекс можно вызвать, раздражая рецепторы не только дуги аорты или каротидного синуса, но и сосудов некоторых других областей тела. Так, при повышении давления в сосудах легкого, кишечника, селезенки наблюдаются рефлекторные изменения АД в других сосудистых областях.

Рефлекторная регуляция давления крови осуществляется при помощи не только механорецепторов, но и хеморецепторов, чувствительных к изменениям химического состава крови. Такие хеморецепторы сосредоточены в аортальном и сонном гломусе (*glomus caroticum*, каротидные тельца), т. е. в местах локализации хеморецепторов. Хеморецепторы чувствительны к CO_2 и недостатку кислорода в крови; они раздражаются также CO , цианидами, никотином. От этих рецепторов возбуждение по центростремительным нервным волокнам передается к сосудодвигательному центру и вызывает повышение его тонуса. В результате сосуды сужаются и давление повышается. Хеморецепторы обнаружены также в сосудах селезенки, надпочечников, почек, костного мозга. Они чувствительны к различным химическим соединениям, циркулирующим в крови, например к ацетилхолину, адреналину и др. Таким образом, возбуждение хеморецепторов аорты и сонной артерии вызывает сосудистые прессорные рефлекс, а раздражение механорецепторов — депрессорные рефлекс.

Сопряженные сосудистые рефлекс. Это рефлекс, возникающие в других системах и органах, проявляются изменением АД. Их можно вызвать, например, раздражением рецепторов поверхности тела. Так, при болевых раздражениях рефлекторно суживаются сосуды, особенно органов

брюшной полости. Раздражение кожи холодом также вызывает рефлекторное сужение сосудов, главным образом кожных артериол.

1.3. Обратная афферентация.

Артерии и артериолы постоянно находятся в состоянии сужения, в значительной мере определяемого тонической активностью сосудодвигательного центра. Тонус сосудодвигательного центра зависит от афферентных сигналов, приходящих от периферических рецепторов, расположенных в некоторых сосудистых областях и на поверхности тела, а также от влияния гуморальных раздражителей, действующих непосредственно на нервный центр. Следовательно, тонус сосудодвигательного центра имеет как рефлекторное, так и гуморальное происхождение.

Центростремительные волокна, проходящих в составе аортального нерва, начинаются от рецепторов дуги аорты. Раздражение центрального конца нерва обуславливает падение АД вследствие рефлекторного повышения тонуса ядер блуждающих нервов и рефлекторного снижения тонуса сосудосуживающего центра. В результате сердечная деятельность тормозится, а сосуды внутренних органов расширяются.

Другая обратная афферентация реализуется через внутрисердечную нервную систему, а также через вегетативные центры ЦНС. Необходимые для этого реакции запускаются сигналами, возникающими в рецепторах растяжения миокарда и коронарных сосудов, несущих информацию о степени наполнения кровью полостей сердца и артериальной системы.

От большинства сосудов постоянная обратная афферентация, которая определяется степенью функционального напряжения того или иного сосудистого бассейна (региона), осуществляется преимущественно симпатическими нервами. Симпатические нервы идут в составе спинномозговых смешанных нервов, а также по стенкам артерий (в их адвентициальной оболочке). Симпатические нервы равномерно распределены по всей сосудистой системе и отделам сердца. Симпатические нервы идут в составе спинномозговых смешанных нервов, а также по стенкам артерий (в их адвентициальной оболочке). Преганглионарные симпатические сердечные волокна берут начало в боковых рогах верхних грудных сегментов спинного мозга. В шейных и верхних грудных ганглиях симпатического ствола, в частности в звездчатом ганглии, эти волокна переключаются на постганглионарные нейроны. Отростки последних подходят к сердцу в составе нескольких сердечных нервов.

1.4. Центральная архитектура).

Центральная архитектура ФС представлена структурами всех отделов ЦНС, и регуляция деятельности ФС осуществляется на следующих уровнях:

1. Стволовые центры. В области ретикулярной формации продолговатого мозга, а также в бульбарных отделах моста имеется ряд образований, составляющих вместе так называемые стволовые (медуллярные) и ромбэнцефальные циркуляторные центры. Регуляторные влияния стволовых центров осуществляются главным образом путем изменения тонуса симпатических сосудосуживающих нервов. Эти нервы берут начало от особых областей ствола мозга — сосудодвигательных центров. Стволовые нервы влияют также на сердце, посредством симпатических нервов, оказывающих на него положительный (стимулирующий) эффект, а посредством блуждающих — отрицательный (тормозной) эффект.

Сосудодвигательный центр — нервный центр, обеспечивающий регуляцию тонуса артериального русла, находится в продолговатом мозге в состоянии тонической активности, т. е. длительного постоянного возбуждения. Устранение его влияния вызывает расширение сосудов и падение АД. Сосудодвигательный центр продолговатого мозга расположен на дне IV желудочка и состоит из двух отделов — прессорного и депрессорного. Раздражение прессорного отдела сосудодвигательного центра вызывает сужение артерий и подъем, а раздражение второго — расширение артерий и падение АД. Считают, что депрессорный отдел сосудодвигательного центра вызывает расширение сосудов, понижая тонус прессорного отдела и снижая, таким образом, эффект сосудосуживающих нервов. Влияния, идущие от сосудосуживающего центра продолговатого мозга, приходят к нервным центрам симпатической части вегетативной нервной системы, расположенным в боковых рогах грудных сегментов спинного мозга, регулирующих тонус сосудов отдельных участков тела. Спинномозговые центры способны через некоторое время после выключения сосудосуживающего центра продолговатого мозга немного повысить давление крови, снизившееся вследствие расширения артерий и артериол.

2. Центры гипоталамуса. Даже в условиях покоя гипоталамус оказывает постоянное влияние как на тоническую активность, так и на рефлекторную деятельность стволовых центров.

3. Кора головного мозга. В наибольшей степени на кровообращение влияют участки коры, сосредоточенные в двух областях — неокортексе (область наружной поверхности полушарий и особенно район моторной

и премоторной зон) и палеокортексе (главным образом в области медиальных поверхностей полушарий и базальных поверхностей лобных и теменных долей). Двигательные реакции и соответствующие им вегетативные изменения «запускаются» корой головного мозга одновременно, т. е. они точно «подогнаны» друг к другу во времени благодаря «коиннервации» со стороны коры. Эти сочетанные приспособительные ответы организма называются опережающими реакциями; у человека они предшествуют запланированному действию. Их следует рассматривать как проявление взаимного приспособления кровообращения, регулируемого вегетативной нервной системой, и деятельности мышц, управляемой двигательными отделами нервной системы. Опережающие реакции не зависят от последующей деятельности и от связанных с ней адаптационных процессов. Команды от коры к сердечно-сосудистой системе частично передаются через гипоталамус.

Кортикальные сосудистые реакции у человека возникают на базе условных рефлексов. Если многократно сочетать какое-либо раздражение, например согревание, охлаждение или болевое раздражение участка кожи с каким-нибудь индифферентным раздражителем (звуковым, световым и т. п.), то через некоторое число подобных сочетаний один индифферентный раздражитель может вызвать такую же сосудистую реакцию, как и безусловное раздражение. Сосудистая реакция на ранее индифферентный раздражитель осуществляется условнорефлекторным путем, т. е. при участии коры большого мозга. У человека при этом часто возникает и соответствующее ощущение (холода, тепла или боли), хотя никакого раздражения кожи не было. Влиянием коры большого мозга объясняется то, что у спортсменов перед началом упражнения или соревнования наблюдается повышение артериального давления, вызванное изменениями деятельности сердца и сосудистого тонуса.

Ряд гуморальных (эндокринных) структур также можно отнести к центральной архитектонике ФС — мозговой слой надпочечников, в котором вырабатываются гормоны — норадреналин (10%) и адреналин (90%), и заднюю долю гипофиза — вазопрессин. Одни гуморальные агенты сужают (норадреналин, вазопрессин), а другие расширяют просвет артериальных сосудов (адреналин). К сосудосуживающим веществам относят также серотонин (5-гидроокситриптамин), продуцируемый в слизистой оболочке кишечника и в некоторых участках головного мозга. Серотонин образуется также при распаде тромбоцитов. Особый сосудосуживающий фактор — ренин, образуется в почках, причем в тем большем количестве, чем ниже кровоснабжение почек. По этой причине

после частичного сдавливания почечных артерий возникает стойкое повышение артериального давления, обусловленное сужением артериол за счет активации ренин-ангиотензивной системы.

К сосудорасширяющим веществам относят медуллин, вырабатывается в мозговом слое почки (представляет собой липид.). Известно образование во многих тканях тела ряда сосудорасширяющих веществ, получивших название простагландинов. Простагландины представляют собой производные ненасыщенных жирных кислот. Из подчелюстной, поджелудочной желез, из легких и некоторых других органов получен активный сосудорасширяющий полипептид брадикинин. Он вызывает расслабление гладкой мускулатуры артериол и понижает уровень АД. Брадикинин появляется в коже при действии тепла и является одним из факторов, обуславливающих расширение сосудов при нагревании. Он образуется при расщеплении одного из глобулинов плазмы крови под влиянием находящегося в тканях фермента калликреина. К сосудорасширяющим веществам относится ацетилхолин (АХ), который образуется в окончаниях парасимпатических нервов. Он быстро разрушается в крови, поэтому его действие на сосуды в физиологических условиях чисто местное. Сосудорасширяющим веществом является также гистамин — вещество, образующееся в слизистой оболочке желудка и кишечника, а также во многих других органах, в частности в коже при ее раздражении и в скелетной мускулатуре во время работы. Гистамин расширяет артериолы и увеличивает кровенаполнение капилляров.

Кроме гистамина и АХ, еще ряд других сосудорасширяющих веществ усиленно высвобождается из связанного состояния или образуется в скелетной мускулатуре при ее работе: АТФ и продукты ее распада (в частности, адениловая кислота), молочная и угольная кислоты и др.

Алгоритм функционирования центральной архитектоники ФС. Адаптация кровообращения к сиюминутным потребностям организма осуществляется благодаря тесной взаимосвязи региональных и высших (супрарегиональных) механизмов. Функциональные параметры кровообращения постоянно улавливаются рецепторами, расположенными в различных отделах сердечно-сосудистой системы. Афферентные импульсы от этих рецепторов поступают в сосудодвигательные центры продолговатого мозга. Эти центры посылают сигналы как по эфферентным волокнам к эффекторам — сердцу и сосудам, так и в другие отделы ЦНС, ряд которых участвует в нейрогуморально-гормональной регуляции кровообращения. Основные механизмы общей сердечно-сосудистой регуляции направлены на поддержание в сосудистой системе градиента

давления, необходимого для нормального кровотока. Это осуществляется путем сочетанных изменений общего периферического сопротивления и сердечного выброса.

1.5. Полезный приспособительный результат

Регуляция движения крови по сосудам осуществляется механизмами, которые можно подразделить на две категории: 1) центральные, определяющие величину АД и системное кровообращение, и 2) местные, контролирующие величину кровотока через отдельные органы и ткани. Хотя такое разделение является удобным, оно в значительной мере условно, так как процессы местной регуляции осуществляются с участием центральных механизмов, а управление системным кровообращением зависит от деятельности местных регуляторных механизмов.

Каждая клетка, ткань и орган нуждаются в кислороде и питательных веществах в количестве, соответствующем их метаболизму, т. е. интенсивности их функции. В связи с этим тканям необходимо поступление строго определенного количества крови, несущей O₂ и питательные вещества, в единицу времени. Эта потребность обеспечивается благодаря поддержанию постоянного уровня АД и одновременно непрерывного перераспределения протекающей крови между всеми органами и тканями в соответствии с их потребностями в каждый данный момент. Постоянство АД сохраняется благодаря непрерывному поддержанию точного соответствия между величиной сердечного выброса и величиной общего периферического сопротивления сосудистой системы, которое зависит от тонуса сосудов

2. Функциональные показатели и системные КПр.

Полная оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы возможна лишь с привлечением различных функциональных проб или нагрузочных тестов. Функциональная проба — специальный вид испытания реакции организма человека в целом или отдельных его систем и органов на определенную функциональную нагрузку. При выполнении нагрузочных проб обнаруживаются те патологические реакции и процессы, которые свидетельствуют об ограничении резервов КПр, их неустойчивости и неполноте.

Для исследования состояния сердечно-сосудистой системы, приспособляемости ее к физическим нагрузкам проводят *пробу Мартинэ* (приспособляемость к физической нагрузке проводится путем анализа процентного увеличения ЧСС, изменения величины АД по сравнению с показателями до нагрузки и учета времени восстановления ЧСС и АД

после выполнения пробы).

Определение индексов *Руфье-Диксона* и *Гарвардского степ-теста* дает возможность оценить влияние состояния сердечно-сосудистой системы на физическую работоспособность организма. Он рассчитывается, исходя из времени восхождения на ступеньку и значений пульса после работы. Высота ступеньки и время восхождения выбираются в зависимости от пола и возраста обследуемого.

Для характеристики функциональной полноценности рефлекторных механизмов гемодинамики используют *ортостатическую пробу*. Ортостатическая проба позволяет выявить механизмы регуляции периферического кровообращения при переходе из горизонтального положения в вертикальное. Основным фактором ортостатической пробы является гравитационное поле Земли, создающее нагрузку на тело величиной $1g$ с вектором действия голова—ноги. При изменении положения тела из горизонтального в вертикальное происходит перераспределение крови, которая, подчиняясь закону силы тяжести, устремляется вниз, при этом ухудшается кровоснабжение головного мозга человека. Это вызывает включение рефлексов, регулирующих кровообращение, для обеспечения нормального кровообращения органов, особенно головного мозга. В вертикальной позе расположение основных магистральных сосудов совпадает с направлением силы тяжести, что обуславливает возникновение гидростатических сил, в определенной степени затрудняющих кровообращение. Ортостатическая устойчивость организма, т. е. переносимость человеком ортостатической пробы, оценивается по реакции организма на переход из горизонтального положения в вертикальное. При оценке переносимости ортостатической пробы анализируют самочувствие, характер ощущений (вегетативные реакции) обследуемого, изменения частоты сердечных сокращений, систолического, диастолического и пульсового давления в ответ на переход тела из горизонтального положения в вертикальное.

Пульсовое давление — это разность между величинами систолического и диастолического давления. Оно необходимо для открытия клапанов аорты и легочного ствола во время систолы желудочков. В норме пульсовое давление равно 35—55 мм рт. ст. Чем выше уровень здоровья и тренированности сердечно-сосудистой системы, тем менее выражена и более кратковременна ортостатическая реакция.

Определение адаптационного показателя (АП), расчет которого проводят по методу Р. М. Баевского в модификации А. Б. Берсеневой и др. (1987). Результаты данного теста позволяют выявить и функциональные

возможности системы кровообращения. С целью исследования функциональных резервов кардиореспираторной системы организма определяют *индекс Скибинской (ИС)*.

Компенсаторно-приспособительные реакции.

Главной системной КПР ФС внутренней среды является приспособление местного кровотока к функциональным потребностям органов. Она осуществляется, главным образом, путем изменения сопротивления току крови вследствие изменения просвета сосудов. Теоретически возможный диапазон изменений объемной скорости кровотока в разных органах различен: он шире в органах, диапазон функциональных возможностей которых значителен (скелетные мышцы, ЖКТ, печень, кожа). Напротив, в таких жизненно важных органах, как головной мозг и почки, функциональная активность которых всегда высока и приращение ее незначительно, кровоток поддерживается на почти постоянном уровне при помощи специальных регуляторных механизмов. В таких органах даже при значительных колебаниях АД и сердечного выброса кровотоков изменяется очень мало в определенных пределах.

В основе формирования большинства КПР лежат регуляторные механизмы: *кратковременного действия, промежуточные механизмы и механизмы длительного действия.*

1. Регуляторные механизмы кратковременного действия.

К этим механизмам относятся преимущественно сосудодвигательные реакции нервного происхождения:

а) барорецепторные рефлекс (рефлекс на растяжение рецепторов давления);

б) хеморецепторные рефлекс;

в) рефлекс на ишемию ЦНС.

Общей чертой всех этих рефлексов является быстрое развитие (время рефлекса порядка нескольких секунд). Такие реакции достаточно интенсивны, однако при постоянном (в течение нескольких дней) раздражении они либо полностью исчезают (барорецепторные рефлекс), либо ослабевают (хеморецепторные рефлекс, рефлекс на ишемию ЦНС).

2. Промежуточные регуляторные механизмы.

А) *Изменение транскапиллярного обмена.* При стабильном повышении артериального давления происходит усиление фильтрации жидкости на артериальном конце капилляра и снижение реабсорбции жидкости на венозном конце капилляра. Это приводит к увеличению интерстициальной жидкости (отек) и частичному снижению объема циркулирующей крови (ОЦК), что способствует снижению артериального

давления. При гипотонии, наоборот, возрастает реабсорбция и ОЦК, что нормализует артериальное давление.

Б) Релаксация напряжения стенки сосуда. В норме миогенный механизм ауторегуляции сосудистого тонуса довольно широко представлен в различных регионах. Но при длительном подъеме артериального давления тонус гладких мышц сосудов снижается, увеличивается диаметр сосудов и кровенаполнение органа, системное же давление за счет этого частично нормализуется.

В) Ренин-ангиотензиновый механизм. Если артериальное давление, несмотря на реализацию вышеперечисленных механизмов, не поднимается выше необходимого уровня, в почках начинается усиленная продукция ренина (клетки юкстагломерулярного аппарата, расположенные вокруг приносящих артерий, выделяют ренин непосредственно в эти сосуды). Под влиянием ренина из ангиотензиногена образуется ангиотензин I, который в свою очередь под действием конвертирующего фермента превращается в ангиотензин II, мощный сосудосуживающий фактор. Возрастает тонус артерий, артериол, вен. Увеличивается периферическое сопротивление, венозный возврат крови к сердцу, систолический объем. В итоге — возрастает артериальное давление. Одновременно ангиотензин II стимулирует продукцию альдостерона, что увеличивает реабсорбцию натрия и воды в почках, приводит к увеличению ОЦК и повышению артериального давления. Данный механизм начинает действовать примерно через 20 минут с момента снижения артериального давления. При достижении нормальных значений артериального давления продукция ренина снижается. Следует отметить, что ренинпродуцирующие клетки имеют симпатические волокна, поэтому при активации симпатической нервной системы норадреналин через β -адренорецепторы повышает продукцию ренина.

3. Механизмы длительного действия.

А) Почечная контролирующая система. При постоянно высоком уровне артериального давления возрастает диурез (за счет увеличения фильтрации и снижения относительного объема реабсорбции воды), это приводит к снижению объема внутрисосудистой и межклеточной жидкости, а, следовательно, и объема циркулирующей крови (ОЦК), венозного возврата, сердечного выброса и нормализации артериального давления. При сниженном артериальном давлении диурез наоборот уменьшается.

Б) Вазопрессорный (АДГ) механизм. При повышении артериального или венозного давления происходит растяжение соответствующих участков

сосудистого русла (в том числе и предсердий), в результате чего рефлекторно снижается выделение вазопрессина (антидиуретического гормона) в задней доле гипофиза (рефлекс Генри-Гауэра). За счет уменьшения реабсорбции воды в собирательных трубках почек возрастает диурез, снижается ОЦК, минутный объем кровотока (МОК) и артериальное давление.

При чрезмерном растяжении предсердий одновременно со снижением выделения АДГ начинает вырабатываться натрийуретический гормон (в клетках правого и, частично, левого предсердий). Этот гормон, с одной стороны, увеличивает натрийурез, а вместе с ним и выделение воды, а с другой стороны, снижает тонус периферических сосудов, вызывая увеличение объема сосудистого русла. Натрийуретический гормон, следовательно, является антагонистом вазопрессина.

В) Альдостероновый механизм. При снижении артериального давления под влиянием ангиотензина II повышается продукция альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников. Он, в свою очередь, повышает реабсорбцию натрия и воды, способствуя повышению ОЦК и росту артериального давления. Одновременно альдостерон повышает чувствительность гладкомышечных клеток сосудов к вазоконстрикторным факторам.

КПР ФС внутренней среды прежде всего основаны на регуляции периферического кровообращения. Кроме описанных выше многокомпонентных системных и межсистемных КПР, ряд их основан на механизмах ауторегуляции.

Метаболическая ауторегуляция. Снижение парциального давления кислорода в крови приводит к расширению сосудов. Изменения локального кровотока, связанные с местными метаболическими сдвигами, обусловлены изменениями напряжения кислорода в артериолах: при усиленном метаболизме это напряжение снижается, и наоборот. Расширение сосудов наступает также при местном повышении напряжения углекислого газа и/или концентрации ионов водорода. Из других метаболитов, образующихся в больших количествах при функциональной нагрузке, следует отметить молочную кислоту, оказывающую сосудорасширяющий эффект, опосредованный изменениями рН. Слабым сосудорасширяющим действием обладает пируват, а сильным — АТФ, АДФ, АМФ и аденозин.

Миогенная ауторегуляция. Механизм другой системной КПР основан на том, что в ответ на повышение артериального давления сосуд растягивается. Однако если бы стенка пассивно следовала за величиной

давления, это привело бы к расширению сосуда и увеличению кровенаполнения. На защиту от этого явления направлен рост активности гладкомышечных клеток стенок растягиваемого сосуда. В результате, чем больше растягивается сосуд, тем на большую величину возрастает тонус гладких мышц этого сосуда, и диаметр сосуда остается неизменным. Механизм миогенной ауторегуляции наиболее отчетливо выражен в сосудах мозга, почек, сердечной мышцы. Он способствует поддержанию на необходимом уровне локального кровенаполнения.

Вегетативная нервная регуляция. Поскольку системные КПР, изменяющие просвет сосудов осуществляется даже в покое в сосудодвигательных волокнах имеется некоторая активность, сосудистый тонус (нейрогенное сокращение мышц сосудов) может быть изменен как в сторону вазоконстрикции, так и в сторону вазодилатации. Последняя может происходить и без участия специальных сосудорасширяющих нервов. В отсутствии сосудосуживающих нервных влияний периферическое сопротивление определяется базальным тонусом сосудов. Этот тонус в разных сосудистых областях различен.

При отклонении АД от заданной величины включаются КПР, восстанавливающие это давление до нормы. Это регуляция «по рассогласованию» регулируется посредством рефлексов аорты и сонных артерий, через влияние аортальных и синокаротидных нервов на нейроны сердечно-сосудистого центра. Этот способ регуляции АД представляет собой регуляцию «на выходе» системы, работающую по принципу отрицательной обратной связи.

Существует еще один, принципиально иной, механизм регуляции АД «на выходе» системы, «по возмущению». В данном случае компенсаторные реакции включаются еще до того, как АД изменится, предупреждая отклонение его от нормы. Необходимые для этого реакции запускаются сигналами, возникающими в рецепторах растяжения миокарда и коронарных сосудов, несущих информацию о степени наполнения кровью полостей сердца и артериальной системы. В этом случае регуляторные реакции реализуются через внутрисердечную нервную систему, а также через вегетативные центры ЦНС.

Гуморальная регуляция регионарного кровотока заключается в том, что помимо накапливающихся в работающих органах метаболитов, поступающие с током крови гормоны и биологически активные вещества могут вызывать вазодилатацию (гистамин, брадикинин, простаглицлины, ацетилхолин) или вазоконстрикцию (адреналин, норадреналин, дофамин, ангиотензин II, серотонин, альдостерон). В модуляции гуморальных

и нейрогенных механизмов регуляции важна роль эндотелия сосудов. Эндотелиальные клетки продуцируют несколько регулирующих факторов. Большинство этих веществ (простаглин, эндотелин) производит сосудосуживающий эффект. В отличие от них оксид азота NO расширяет сосуды (фактор расслабления сосудов). Под его действием в гладкомышечных клетках активируется образование цГМФ, что приводит в конечном итоге к уменьшению концентрации внутриклеточного кальция. В настоящее время полагают, что многие вазоактивные вещества влияют на сосуды опосредованно, через образование NO. К таким соединениям относятся субстанция P, АГФ, АДФ, аденозин, ацетилхолин, серотонин.

В ФС внутренней среды ряд КПР носят специфический характер, являются типологическими и имеют устойчивую структурнофункциональную организацию.

Регуляция объема циркулирующей крови необходима для нормального кровоснабжения органов и тканей, поддержания постоянства АД. Определенное соответствие между объемом циркулирующей крови (ОЦК) и общей емкостью всей сосудистой системы достигается при помощи ряда КПР на основе нервных и гуморальных механизмов. При уменьшении ОЦК при кровопотере приток крови к сердцу уменьшается и уровень АД снижается. В ответ на это возникают реакции, направленные на восстановление нормального уровня АД. Прежде всего происходит рефлекторное сужение артерий. Кроме того, при кровопотере наблюдается рефлекторное усиление секреции сосудосуживающих гормонов: норадреналина и адреналина в мозговом слое надпочечников и вазопрессина в задней доле гипофиза, а усиление секреции этих веществ приводит к сужению артериол.

Помимо симпатoadреналовых влияний и действия вазопрессина, в поддержании АД и ОЦК на нормальном уровне при кровопотере, особенно в поздние сроки, участвует система ренин — ангиотензин — альдостерон. Возникающее после кровопотери снижение кровотока в почках приводит к усиленному выходу ренина и большему, чем в норме, образованию ангиотензина II, который поддерживает АД. Кроме того, ангиотензин II стимулирует выход из коркового вещества надпочечников альдостерона, который, во-первых, способствует поддержанию АД за счет увеличения тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, а во-вторых, усиливает реабсорбцию в почках натрия. Задержка натрия является важным фактором увеличения реабсорбции воды в почках и восстановления ОЦК.

Для поддержания АД при открытых кровопотерях имеет значение

также переход в сосуды тканевой жидкости и в общий кровоток того количества крови, которое сосредоточено в так называемых кровяных депо. Выравниванию давления крови способствует также рефлекторное учащение и усиление сокращений сердца. Благодаря этим нейрогуморальным влияниям, при быстрой потере 20—25% крови, некоторое время может сохраняться достаточно высокий уровень АД. Существует, однако, некоторый предел потери крови, после которого никакие регуляторные приспособления (ни сужение сосудов, ни выбрасывание крови из депо, ни усиленная работа сердца и т. д.) не могут удержать АД на нормальном уровне: если организм быстро теряет более 40—50% содержащейся в нем крови, то АД резко понижается и может упасть до нуля, что приводит к смерти. Указанные механизмы регуляции сосудистого тонуса являются безусловными, врожденными, но в течение индивидуальной жизни животных на их основе вырабатываются сосудистые условные рефлексы, благодаря которым сердечно-сосудистая система включается в реакции, необходимые организму при действии лишь одного сигнала, предшествующего тем или иным изменениям окружающей среды. Таким образом организм оказывается заранее приспособленным к предстоящей деятельности.

Регуляция регионального кровообращения. Каждый орган и ткань: мозг, сердце, легкие, печень, кожа, мышцы обладают индивидуальными физиологическими особенностями кровообращения. Кровообращение в мышцах и большинстве внутренних органов определяется общими принципами и закономерностями, но кровообращение в ряде регионов регулируется специальными механизмами.

Регуляция мозгового кровообращения. Мозг расположен в ригидном костном образовании — черепе (исключение составляют дети грудного возраста, у которых имеются роднички, придающие некоторую подвижность стенкам черепной коробки). Поскольку в полости черепа, помимо мозгового вещества, содержатся кровь и цереброспинальная жидкость, являющиеся малосжимаемыми жидкостями, их общий объем остается почти постоянным. При избыточности кровоснабжения может произойти излишняя гидратация ткани мозга с последующим развитием отека мозга и повреждениями, несовместимыми с жизнью, жизненно важных центров. Основной причиной избыточности кровоснабжения головного мозга может служить увеличение системного АД, однако в норме при участии ауторегуляторных сосудистых реакций мозг предохранен от избыточного кровенаполнения при повышении давления вплоть до 160—170 мм рт. ст. Помимо ауторегуляции кровотока, предохранение

головного мозга как органа, близко расположенного к сердцу, от высокого кровяного давления и избыточности пульсации осуществляется и за счет особенностей строения сосудистой системы мозга. В частности, эту функцию достаточно эффективно выполняют многочисленные изгибы (сифоны) по ходу сосудистого русла, которые способствуют значительному перепаду давления и сглаживанию пульсирующего кровотока.

В активно работающем мозге возникает потребность в увеличении интенсивности кровоснабжения. Благодаря феномену функциональной (рабочей) гиперемии такая возросшая потребность полностью удовлетворяется, не вступая в противоречие с необходимостью предотвращения головного мозга от избыточности кровенаполнения. Объясняется это специфическими особенностями мозгового кровообращения. Во-первых, при повышенной активности всего организма (усиленная физическая работа, эмоциональное возбуждение и т. д.) кровоток в мозге увеличивается примерно на 20—25%, что не оказывает повреждающего действия, поскольку мозг — единственный орган, основной сосудистый бассейн которого располагается на поверхности (система сосудов мягкой мозговой оболочки) и, за счет расстояния до твердой мозговой оболочки, располагает резервом для некоторого кровенаполнения. Во-вторых, физиологически активное состояние человека (включая умственную деятельность) характеризуется развитием процесса активации в строго соответствующих нервных центрах (корковых представительствах функций), где и формируются доминантные очаги. В таком случае нет необходимости в увеличении суммарного мозгового кровотока, а лишь требуется внутримозговое перераспределение кровотока в пользу активно работающих зон (областей, участков) мозга. Эта функциональная потребность реализуется путем активных сосудистых реакций, развивающихся в пределах соответствующих сосудистых модулей — структурно-функциональных единиц микрососудистой системы головного мозга. Следовательно, особенностью мозгового кровообращения является высокая гетерогенность и изменчивость распределения локального кровотока в микроучастках нервной ткани.

Регуляция венозного кровообращения. Представлена местными и дистантными механизмами. Для сосудов миокарда характерна высокая выраженность базального тонуса, а также миогенная метаболическая активность гладких мышечных клеток (ГМК). Диапазон ауторегуляции кровотока в сердечной мышце находится в пределах 70—160 мм рт. ст. Метаболическая регуляция коронарных сосудов проявляет наибольшую активность по отношению к тканевому pO_2 , концентрациям

аденозина и метаболитам макроэргических соединений.

Симпатические адренергические нервные волокна вызывают в ряде случаев (физическая работа, стенические отрицательные эмоции) расширение венечных сосудов и увеличение кровотока в миокарде. Наряду с этим в других условиях (астенические отрицательные эмоции, боль и т. п.) наблюдаются симпатические коронаросуживающие эффекты. Причины таких противоположных влияний связывают с избирательной «настройкой» чувствительности α - и β -адренорецепторов, широко представленных в ГМК коронарных сосудов, а также с концентрацией катехоламинов, которые в зависимости от «дозы-эффекта» вмешиваются в метаболизм ГМК и интерстициальной ткани. Парасимпатические холинергические влияния, угнетая сократительную активность сердечной мышцы, снижают ее метаболические потребности и тем самым приводят к снижению кровоснабжения миокарда.

Регуляция легочного кровообращения. Местная регуляция легочного кровотока в основном представлена метаболическими факторами, ведущая роль среди которых принадлежит pO_2 и pCO_2 . При снижении pO_2 и/или повышении pCO_2 происходит местная вазоконстрикция легочных сосудов. Следовательно, особенностью местной регуляции кровоснабжения легких является строгое соответствие интенсивности локального кровотока уровню вентиляции данного участка легочной ткани. Нервная регуляция легочного кровообращения осуществляется в основном симпатическими сосудосуживающими и сосудорасширяющими влияниями.

Система легочного кровообращения выделяется среди всех регионов наибольшей функциональной связью с центральной регуляцией системной гемодинамики в большом круге кровообращения. Рефлексы саморегуляции кровообращения с баро- и хеморецепторов сонного (каротидного) синуса сопровождаются активными изменениями легочного кровотока. В свою очередь, сосуды малого круга кровообращения являются мощной рефлексогенной зоной, порождающей рефлекторные изменения в сердечно-сосудистой системе.

Гуморальная регуляция легочного кровообращения в значительной степени обусловлена влиянием таких биологически активных веществ, как ангиотензин, серотонин, гистамин, простагландины, которые вызывают в основном вазоконстрикцию в легких и повышение кровяного давления в легочных артериях. Активность других, широко распространенных в организме гуморальных факторов (адреналин, норадреналин, ацетилхолин), в системе регуляции легочного кровотока выражена в меньшей степени.

Одним из главных универсальных факторов, инициирующих КПР в ССС является состояние тканевой гипоксии. При острой гипоксии функция сердца значительно интенсифицируется вследствие активации симпатико-адреналовой системы и высвобождения катехоламинов. При этом со стороны сердца наблюдаются: тахикардия — увеличение ударного выброса крови из сердца — возрастание минутного объёма кровообращения (сердечного выброса крови в 8—10 раз) — повышение линейной и объёмной скорости кровотока в сосудах. В сосудистой системе при гипоксии развивается феномен перераспределения, или централизации, кровотока. Механизм феномена централизации кровотока: сужение артериол и снижение притока крови по ним к большинству тканей и органов (мышцам, органам брюшной полости, почкам, подкожной клетчатке и др.). Быстрое и значительное накопление в интенсивно функционирующих органах (миокард и ткани мозга) метаболитов с сосудорасширяющим эффектом: аденозина, простаглицлина, ПгЕ, кининов и др не только препятствует реализации вазоконстрикторного действия катехоламинов, но и обеспечивает расширение артериол и увеличение кровоснабжения сердца и мозга в условиях гипоксии.

Таким образом все описанные выше КПР активируются при снижении эффективности биологического окисления и возникновении гипоксии. Повышенное функционирование систем транспорта кислорода и субстратов метаболизма к клеткам и от них сопровождается интенсивным расходом энергии и субстратов обмена веществ. Отсюда все эти КПР имеют высокую «энергетическую и субстратную цену». Именно это является лимитирующим фактором их уровня и длительности.

3. Основные патологические состояния и саногенетические реакции.

ФС система организации внутренней среды организма принимает участие в формировании почти всех типовых патологических процессов. К типовым патологическим процессам относят: а) расстройства кровообращения; б) нарушения обмена веществ в тканях; в) некроз; г) воспаление; д) атрофию; е) гипертрофию; з) опухоли. Во многом СГР, возникающие при этом, однотипны, поэтому рассмотрим их на примере такого типового патологического процесса как воспаление.

Саногенетические реакции ФС при типовых патологических процессах. В алгоритме развития острого воспаления выделяют определенную последовательность сосудистых изменений: спазм сосудов, артериальная и венозная гиперемия, стаз.

Спазм сосудов — реакция кратковременная. Он может длиться от нескольких секунд (при легком повреждении ткани) до нескольких минут (при тяжелом повреждении). Такая реакция сосудов в очаге воспаления не является строго обязательной и не проявляется в ряде случаев при повреждении паренхиматозных органов. Возникновение спазма сосудов в зоне воспаления обусловлено сокращением гладкомышечных элементов сосудов в ответ на их повреждение, а также возбуждением вазоконстрикторов под влиянием сильного, быстродействующего альтерирующего фактора. Кратковременность этой стадии определяется быстрой инактивацией вазоконстрикторных медиаторов — норадреналина под влиянием моноаминоксидазы. Возможно, что в механизмах спазма сосудов в зоне воспаления принимает участие серотонин, освобождающийся в большом количестве при повреждении тканей из тромбоцитов и лаброцитов.

Стадия артериальной гиперемии характеризуется умеренным расширением мелких артерий, артериол, капилляров, венул, а также функционированием резервных капилляров (феномен новообразования капилляров). Расширение сосудов вызывает увеличение кровенаполнения ткани, усиление лимфообразования и лимфооттока. Приток крови может несколько превышать ее отток, что способствует возрастанию гидродинамического давления в сосудах, увеличению линейной и объемной скорости движения крови, снижению артериовенозной разницы по кислороду. Усиление оксигенации ткани активирует обмен веществ в клетках, способствует появлению активных форм кислорода, которые, с одной стороны, могут оказывать повреждающее действие на интактные клетки и соединительную ткань, а с другой — становятся факторами защиты организма от инфекционных патогенных агентов, а в дальнейшем оказывают стимулирующее влияние на процессы пролиферации в зоне воспаления. По мере развития артериальной гиперемии к очагу воспаления усиливается приток гуморальных факторов защиты: комплемента, пропердина, фибронектина, интерферона, церулоплазмينا и др. Интенсивный кровоток обеспечивает вымывание токсических продуктов обмена, факторов патогенности, продуцируемых микроорганизмами, биологически активных веществ. Артериальная гиперемия может продолжаться в течение нескольких часов и суток, она наиболее выражена по периферии зоны альтерации. На этой стадии формируются такие внешние признаки воспаления, как покраснение и повышение температуры.

В основе развития артериальной гиперемии лежит несколько

механизмов:

1.Нейрогенный — активация аксон-рефлекса, усиление холинергических и гистаминергических нервных влияний на сосудистую стенку, а также повреждение сенсорных пептидергических нервных волокон, участвующих в ноцицепции и выделении сенсорных нейропептидов (субстанция Р, пептид протеинового гена). Указанные нейропептиды обладают выраженным сосудорасширяющим действием.

2.Нейропаралитический — парез симпатических вазоконстрикторов и снижение чувствительности адренорецепторов сосудов.

3.Миопаралитический — снижение базального тонуса сосудов под влиянием умеренных концентраций вазоактивных соединений (гистамин, кинины, лейкотриены и др.), а также за счет H^+ - и K^+ -гиперии.

По мере нарастания воспалительного процесса артериальная гиперемия сменяется венозной.

Стадия венозной гиперемии характеризуется дальнейшим расширением сосудов, снижением скорости кровотока, полнокровием ткани, феноменом краевого стояния лейкоцитов и их эмиграцией, нарушением реологических свойств крови, усилением процессов экссудации. Механизмы перехода артериальной гиперемии в венозную можно разделить на две группы: внутрисосудистые и внесосудистые.

К *внутрисосудистым механизмам* венозной гиперемии относят: а) набухание эндотелиальных клеток, б) краевое стояние лейкоцитов, в) активацию системы гемостаза, г) сладжирование эритроцитов, д) сгущение крови, повышение ее вязкости, е) образование микротромбов.

Из внесосудистых механизмов наибольшее значение имеют отек ткани и сдавливание венул, мелких вен, лимфатических сосудов экссудатом. Усиливают венозную гиперемию избыточное накопление в очаге воспаления медиаторов с сосудорасширяющим действием, ферментов лизосом и ионов водорода, а также нарушение околокапиллярного соединительнотканного скелета и десмосом в зоне первичной и вторичной альтерации.

Внешними проявлениями венозной гиперемии являются отек ткани, цианоз, снижение обменных процессов и как следствие — снижение температуры в очаге воспаления. Усиление гипоксии и ацидоза вследствие венозной застойной гиперемии стимулирует развитие соединительнотканых элементов по периферии очага воспаления и тем самым обеспечивает формирование барьера, отделяющего воспалительный очаг от здоровой ткани. В образовании барьера принимают участие также нейтрофилы и мононуклеары. Ограничение кровотока в участке венозной

гиперемии и образование барьеров способствуют уменьшению резорбции из очага воспаления продуктов распада, токсических факторов, а также снижают риск распространения инфекционных агентов. Однако при развитии воспаления в паренхиматозных органах длительная венозная гиперемия может привести к снижению их специализированных функций и развитию склерозирования клеток.

Стаз — полная остановка кровотока в сосудах, является исходом венозной гиперемии и конечной стадией цепи СГР. Распространенный стаз характерен для острого, быстроразвивающегося воспаления (гиперергического). Продолжительность и исход стаза могут быть различны. Стаз может длиться от нескольких часов до нескольких дней; он может быть обратимым и необратимым.

Но, кроме участия в формировании СГР при типовых патологических процессах организма, дисфункция и повреждение ФС организации внутренней среды организма лежат в основе чуть ли большинства заболеваний человека, так как нарушение ее функций и функциональной адекватности приводит почти неизбежно к снижению устойчивости компенсаторно-защитных механизмов организма на всех уровнях структурной и функциональной его организации. В ФС организации внутренней среды могут возникать разнообразные патологические состояния.

Патогенетические и саногенетические феномены, которые возникают при формировании повреждения данной ФС, рассмотрим на примере трех из них (*гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и миокардиодистрофия*).

Гипертоническая болезнь (ГБ) — стойкое неадекватное повышение системного АД. В основе ГБ лежит первичное нарушение сосудистого тонуса в результате нарушения его нейрогуморальной регуляции. Этиологическим фактором развития ГБ принято считать нарушение процессов системной регуляции сосудистого тонуса.

В числе факторов риска развития ГБ рассматриваются: избыточный солевой режим; несбалансированное питание с избытком атерогенных липидов и лишней калорийностью, приводящей к ожирению и способствующей прогрессированию диабета 11 типа; широкое распространение вредных привычек, особенно табакокурения и безудержной алкоголизации; множество профессиональных и бытовых воздействий на организм химической и физической природы, а также не всегда всесторонне оцениваемые последствия активного медикаментозного вмешательства; грубые нарушения сна по типу ночного

апноэ; приобретшие массовый характер нарушения суточного ритма и строгой оседлости; ограничения физической активности, хроническая гиподинамия большинства представителей общества потребления; наследственная предрасположенность.

Следует сказать отдельно о механизме реализации наследственного фактора в развитии ГБ. Он реализует себя через генетически детерминированные дефекты трансмембранного переноса ионов, которые обуславливают рост содержания ионизированного кальция в цитозоле миоцитов стенки резистивных сосудов. На уровне почек и всего организма определяемые генотипом нарушения трансмембранного переноса ионов ведут к задержке во внутренней среде натрия, росту преднагрузки сердца и устойчивому усиленному спазму сосудов сопротивления, которые и служат причинами АГ. Рост содержания свободного кальция в гладкомышечных элементах сосудистой стенки повышает степень сокращения и сократительную способность миоцитов стенки сосудов, что связывают с изменениями активности переноса кальция через наружную и другие клеточные мембраны посредством функционирования Ca^{2+} -АТФазы. Данная ионная помпа, которая выводит ионизированный кальций в межклеточное пространство, представляет собой связанную с кальмодулином Ca^{2+} -АТФазу. Генетический фактор в развитии эссенциальной АГ может реализовать себя и через патогенную экспрессию генома эндотелиоцитов, при которой снижено образование и высвобождение ими эндогенных вазодилататоров (оксид азота, простаглицлин, другие ПГ-вазодилататоры).

Основные этапы развития ГБ в соответствии с ее нейрогенной теорией можно представить следующим образом. Интенсивное воздействие факторов внешней среды (конфликтная ситуация, физическая нагрузка и т. п.) вызывает развитие стрессовой реакции, заключающейся в изменении нервноэндокринной регуляции посредством активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, одним из маркеров которой является быстрое повышение уровня кортизола в крови. Кортизол при стрессе играет перmissive (условно разрешительную) роль в действии катехоламинов на гладкую мускулатуру сосудов. Кортизол, не влияющий как таковой на скелетные мышцы, позволяет действовать катехоламинам, поэтому его действие и называют перmissive, т. е. разрешающим. В его присутствии под действием КА происходит перераспределение кровотока, обеспечивающее повышенное поступление в мышцы крови, насыщенной кислородом и питательными веществами, когда нужны силы для борьбы или бегства.

При длительном воздействии стрессора относительно стойкий адаптивный эффект совершенно определенно трансформируется в эффект повреждающий. Результатом стрессовой перестройки организма является готовность к активному движению (борьба, бег). И когда раз за разом готовность эта не реализуется, возникает сбой во внутрицентральных отношениях. При нереализованном стрессе не просто повышается уровень КА крови, но наблюдается резкий дисбаланс уровней А и НА с преобладанием НА вследствие истощения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которое выражается в резком снижении уровня кортизола. Кортизол помогает утилизировать НА (сходное действие оказывает ФН), если его не хватает — наступает отравление НА.

Под воздействием затяжной не разрешающейся стрессирующей ситуации, в том числе под воздействием повышенного уровня норадренелина, в коре головного мозга возникает очаг патологического по силе и стабильности возбуждения. Возбуждение иррадирует с коры на подкорковые образования (вегетативные центры), в частности, на сосудодвигательный центр — так формируется *патологическая доминанта*, являющаяся основным патогенетическим звеном и определяющая невротическую реакцию — неадекватную к качеству или величине фактора воздействия гиперактивную сосудистую реакцию, а в последующем стойкий спазм периферических сосудов (нарушается расслабление). Таким образом, из саногенетической защитно-мобилизационной системы по механизму «порочного патологического круга» стресс превращается в фактор повреждения организма и развития патологического процесса.

Первой системной СГР в ответ на формирование новой цепи патогенеза является активация эндогенных стресс-лимитирующих систем. К ним относят центральные ГАМК-реактивные и серотонин-реактивные структуры, а также продукция регуляторных нейропептидов. В обширной группе нейропептидов наиболее выражена стресс-протективная функция опиоидных пептидов (энкефалины, эндорфины). Взаимодействуя с пресинаптическими опиатными рецепторами, данные короткие фрагменты белковых молекул обладают способностью ограничивать выделение большинства медиаторов из аксонов. Кроме того, пресинаптические их эффекты обуславливают уменьшение реакции эффекторных клеток при действии КА. В свою очередь КА ингибируют активность пептидаз, вызывающих деградацию опиоидных пептидов и, следовательно, высокий уровень, например, НА, способствует накоплению

опиоидов, ограничивающих его действие. Таким образом, данная система функционирует с использованием принципа «обратной связи». Аналогичны эффекты и других стресс-лимитирующих систем. Важно отметить, что ограничение катехоламиновой составляющей стресс-реакции предупреждает развитие «порочных кругов», прямо предохраняет орган от повреждения. Однако возможности данных систем защиты не беспредельны. Их истощение ускоряет эволюцию патологии, приводит к формированию патологических систем с выходом на периферию.

Главным патогенетическим феноменом (ведущий фактор патогенеза) при ГБ является спазм сосудов сопротивления и постоянно высокий уровень ОПСС как результат чрезмерного возбуждения симпатических центров, симпатической стимуляции сосудистой стенки и гиперкатехоламинемии. Прежде всего, от перепадов АД страдают сами сосуды. В стабильных условиях гемодинамики в сосудистой системе преобладает вазодилатация за счет вырабатываемых нативным эндотелием ПГ группы А и Е, эндотелиального релаксационного фактора. За счет него обеспечивается антиадгезивная и антиагрегантная активность эндотелиального слоя. Эти реакции противостоят на первых порах вазоспазму в качестве *СГР второго уровня*.

Создаваемые внутрисосудистым давлением и током крови смещения в эндотелиальных клетках трансформируются в передаваемые гуморальным путем биохимические сигналы, которые и определяют клеточный ответ подлежащих слоев интимы и медиа сосудистой стенки, что и приводит в конечном счете к изменению тонуса сосуда. При резких перепадах АД и длительной гипертензии, возникающих повреждениях эндотелия, начинают преобладать вазоконстрикторные реакции, возбуждается пролиферативный и фибропластический ответ, активируются тромбоциты, нарушается биохимический гомеостаз сосудистой стенки. Метаболизм арахидоновой кислоты смещается с пути образования вазопротекторных простагландинов на преимущественную выработку вазоконстриктора тромбоксана. Образование эндонитрата (эндотелиального релаксационного фактора, NO) сменяется освобождением из неактивного эндотелина его вазоконстрикторного фрагмента. Срабатывает местный ангиотензинный механизм, усиленный за счет ассимиляции почечного ренина и поступивших гематогенным путем ангиотензинов.

Высокая интенсивность и длительность усиленного сокращения гладкомышечных элементов стенки резистивных сосудов ведут к росту потребления энергии их миоцитами, что служит стимулом для

гипертрофии последних (следующее звено патогенетической цепочки). Гипертрофия миоцитов стенки сосудов сопротивления служит одной из причин ее утолщения, которое сужает просвет резистивных сосудов и повышает их базальный тонус. На этом этапе роль *СГМ третьего уровня* выполняет перестройка потребностей тканей под возможности кровотока. Сужение сосудов сопротивления придает высокому уровню ОПСС фиксированный характер и делает АД необратимой. Итак, первичная гипертензия становится болезнью с момента, когда изменившаяся ввиду неадекватных нагрузок структура артерий выводит в иной диапазон давлений функциональный ответ системы кровообращения на обычные стимулы.

Повышение АД ведет к гиперперфузии кровью органов и тканей. В качестве защитной реакции от неадекватного кровотока развивается спазмом внутриорганных сосудов, что также ведет к повышению ОПСС и, следовательно, АД. Повышенному АД на уровне органов и тканей противостоят также изменения транскапиллярного обмена, ведущие к снижению АД ценой задержки жидкости в ткани, ее отека. Так продолжается накопление механизмов стабилизации нового, патологического уровня АД.

На повышение АД срабатывают прежде всего системы быстрого реагирования — депрессорная импульсация с баро- и хеморецепторов каротидного синуса и дуги аорты (*СГМ первой линии*). Но возможности этого механизма регуляции АД не беспредельны, и когда АД приобретает стабильно повышенный характер, наступает парабактерное торможение барорецепторов и следующая за этим гипертония растормаживания (за счет отключения депрессорных механизмов). Это в свою очередь ведет к усилению спазма сосудов.

В условиях повышенного АД происходит также повышение чувствительности и хеморецепторов к адреналину, что ведет к тому, что малые дозы КА вызывают сильную реакцию в виде спазма сосудов (хеморецепторный порочный круг). Таким образом механизм саногенеза трансформируется в один из порочных кругов патогенеза. На органном и системном уровнях формируется целый ряд «порочных патологических кругов», результатом которых являются формирование патологических доминант повышенной симпатической стимуляции на региональном сегментарном спинномозговом уровне.

Формирование патологической доминанты на центральном уровне (корко-подкорковые центры) формирует еще один порочный круг: в условиях недостатка кровоснабжения центральные регуляторные

структуры, пытаясь повысить собственный кровоток путем усиления рефлекторных влияний на сосудодвигательный центр, способствуют поддержанию патологического возбуждения в нем, что индуцирует сосудистый спазм на периферии и повышение АД.

При повышении АД формируется СГР и на основе почечного баростата: возрастает выведение жидкости. В результате этого снижается объем внеклеточной жидкости и, следовательно, уменьшается объем крови. Уменьшение объема крови приводит к снижению среднего давления наполнения, что сопровождается падением венозного возврата и сердечного выброса. Уменьшение СВ снижает АД. При АГ любого генеза почечная система гомеостаза предстает и в качестве жертвы, и в роли обвиняемого. Защищаясь от гиперперфузии, она «переключается» на новый диапазон колебаний АД и стабилизирует системное давление на новом уровне. Для этого почка обладает мощным набором гормональных механизмов, рассматриваемых в рамках ренин-ангиотензин-альдостероновой прессорной системы, которая дублирована в паракринно-тканевом варианте для регулирования местного кровообращения, а также в основном депрессорными калликреин-кининовой и простагландиновой системами. При недостаточной эффективности регуляции перфузионного давления нарушается способность почки поддерживать электролитный баланс, и задержка натрия становится главной причиной дестабилизации кровообращения. После структурно-функциональной перестройки, которая может достигать степени первично-сморщенной почки, она становится прямым соучастником стабилизации АД на все более высоком уровне, вплоть до развития злокачественного гипертензивного синдрома (*почечный порочный круг*).

Свой вклад в формирование «патологического порочного круга» вносит и эндокринная регуляция. Спазм сосудов вызывает ишемию передней доли гипофиза, что ведет к гиперпродукции АКТГ и выбросу минералкортикоидов (альдостерон) и провоцирует спазм сосудов. Рост секреции аргинин-вазопрессина как элемент патогенного стресса и следствие активации ренин-ангиотензиновой системы также признают звеном патогенеза ГБ (вазопрессин в средних и высоких дозах вызывает вазоконтракцию наиболее выраженную на уровне артериол). Однако главным эффектом этого гормона является регуляция реабсорбции воды в дистальных канальцах почек.

По современным представлениям важную роль в развитии ГБ играет увеличение сердечного выброса, возникающее вследствие активации симпатoadренальной системы, в результате чего повышаются ПСС

и системное АД. Постоянно повышенная постнагрузка делает сердце одним из органов мишеней при ГБ. Но гипертрофия ЛЖ и ремоделирование других отделов сердца не могут рассматриваться только как компенсаторная рабочая перестройка. Степень гипертрофии сердца немало зависит от генетической предрасположенности, от трофических, пропролиферативных влияний, от активности симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем. Сердце располагает не только чутким сенсорным аппаратом, определяющим адекватный его ответ на гемодинамическую ситуацию, но оно способно активно противодействовать перегрузке, осуществляя эндокринную функцию, продуцируя предсердный натрийуретический гормон (ПНУФ). Стойкое формирование ГБ знаменует собой развитие относительного дефицита этого саногенетического механизма. Кроме типовых патологических процессов общей ФС, в ФС подсистеме сердца, сосудов и микроциркуляции могут формироваться специфические патологические состояния.

Подводя итог описанию патогенеза и саногенетических феноменов при развитии ГБ кратко перечислим **основные разноуровневые СГМ**:

- эндотелиальная система ПГ групп А и Е;
- эндотелиальный релаксирующий фактор (NO);
- перестройка потребностей тканей под возможности кровотока;
- выход жидкой части крови в ткани для понижения АД;
- стресс-лимитирующие системы организма;
- спазм органных сосудов в ответ на повышение АД;
- депрессорная импульсация с баро- и хеморецепторов каротидного синуса и дуги аорты;
- почечный баростат;
- депрессорные системы почки (ПГ, калликреин-кининовая);
- эндокринная функция сердца (секреция ПНУФ).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — хронический патологический процесс, выражающийся в неадекватности кровоснабжения миокарда. Непосредственными причинами ишемии миокарда чаще всего являются коронарспазм и/или частичная атеросклеротическая окклюзия коронарных сосудов. Факторами риска являются дислипотеинемии, сахарный диабет, артериальные гипертензии, курение, ожирение, наследственно-конституциональный фактор, хронические стрессовые ситуации. Описанный выше патогенез развития ГБ во многом тот же и при развитии ИБС. В условиях хронического стресса активация соответствующих

областей коры и высших вегетативных центров обуславливает общую стрессорную реакцию: а) мобилизация энергетических и структурных ресурсов организма (увеличение концентрации в крови глюкозы, ЖК, АМК, нуклеотидов); б) направленная передача мобилизованных ресурсов из неактивных систем в функциональную систему, осуществляющую адаптивную реакцию; в) увеличение концентрации в крови «стрессорных гормонов» — КА и ГК, которые прямо и косвенно активируют активность липаз, фосфолипаз, интенсивность ПОЛ, т. е. основные процессы, ответственные за обновление липидного бислоя мембран; г) активирование КА аденилатциклазной системы клетки и увеличение концентрации в ней главного естественного активатора физиологических функций — Са; д) генерализованная активация синтеза структурных белков (анаболическая фаза) и формированием системного структурного следа (долговременная адаптация). В результате действия описанных выше механизмов организм приобретает способность выполнения экстремальных задач, прежде всего, готовность к мышечной работе. При отсутствии физической активности как исхода стресс-реакции и когда действие фактора повреждения и вызванная им реакция становятся слишком длительными (хроническими), в этом случае возникающее в коре и кардиоваскулярном центре возбуждение становится стойким, очаг приобретает характер патологической детерминанты, которая формирует *патологическую систему (ПС)*. Именно деятельность ПС и составляет основное звено патогенеза ИБС.

Организм противопоставляет в *качестве СГМ* на этом этапе охранительное торможение, пытаясь контролировать гипертормозимые отделы ЦНС. Активизируются также эндогенные стресс-лимитирующие системы: центральные ГАМК-реактивные и серотонин — реактивные структуры, а также области продукции и рецепции регуляторных нейропептидов. В обширной группе нейропептидов наиболее выражена стресс-протективная функция опиоидных пептидов (энкефалины, эндорфины). Взаимодействуя с пресинаптическими опиоидными рецепторами, данные короткие фрагменты белковых молекул обладают способностью ограничивать выделение большинства медиаторов из аксонов. Кроме того, пресинаптические их эффекты обуславливают уменьшение реакции эффекторных клеток при действии КА. В свою очередь, КА ингибируют активность пептидаз, вызывающих деградацию опиоидных пептидов и, следовательно, высокий уровень, например, НА, способствует накоплению опиоидов, ограничивающих его действие. Таким образом, данная система функционирует с использованием принципа

«обратной связи». Аналогичны эффекты и других стресс-лимитирующих систем. Важно отметить, что ограничение катехоламиновой составляющей стресс-реакции предупреждает развитие «порочных кругов», прямо предохраняет орган от повреждения. Однако возможности данных систем защиты не беспредельны. Их истощение ускоряет негативную эволюцию патологического процесса, приводит к формированию патологических систем.

Кроме того, «нереализованный физически» стресс характеризуется не просто повышением уровня КА в крови, но и резким дисбалансом уровней адреналина и норадреналина, а именно избытком НА («отравление НА»). Вследствие этого, во-первых, возникает адренэргическое повреждение сердца и его сосудов. Сердечная мышца обладает способностью активно экстрагировать КА из циркулирующей крови, так что при повышении концентрации КА в крови (что и наблюдается при стрессе) они начинают накапливаться в миокарде. В этих условиях происходит исчезновение запасов гликогена из сердечной мышцы, распад макроэргов начинает преобладать над их синтезом. Кроме того, КА резко повышают потребность миокарда в кислороде и, несмотря на расширение венечных сосудов, доставка кислорода с кровью начинает отставать от потребности в нем кардиальных структур. При прохождении крови по венечным артериям весь кислород утилизируется раньше, чем кровь достигнет мельчайших разветвлений коронаров. Вследствие этого участки миокарда, кровоснабжаемые концевыми капиллярами, не получают кислорода, возникает их гипоксия. Во-вторых, первичное стрессорное повреждение коронаров может играть роль в развитии коронарospазма и коронаросклероза.

В качестве СГМ, понижающих потребность миокарда в кислороде, выступают усиление парасимпатических влияний на миокард, выражающееся в снижении ЧСС, и ограничение выполняемой миокардом работы.

Коронарospазм является следующим патогенетическим звеном развития ИБС и представляет собой констрикцию артерий патологического характера, непосредственной причиной которой являются изменения функционального состояния сосудистых гладких мышц (увеличение степени их сокращения и главным образом нарушение их расслабления), в результате чего нормальные вазоконстрикторные нервные или гуморальные влияния вызывают их длительное, нерасслабляющееся сокращение (коронарospазм).

Механизмы, реализующие спазм: а) внеклеточный — причина

спазма — вазоконстрикторные вещества (КА, серотонин, некоторые ПГ), длительно циркулирующие в крови или синтезирующиеся в стенке сосуда; б) мембранный — нарушение процессов реполяризации плазматических мембран гладкомышечных клеток сосудов; в) внутриклеточный — задержка в цитоплазме миокардиоцитов ионов кальция (нарушение их удаления и депонирования в СПР клетки), или же структурные изменения сократительных белков — актина и миозина; г) вазоконстрикторные центральные влияния на венечные артерии вследствие деятельности ПС на разных уровнях ЦНС.

Развивается спазм на фоне вызванных стрессом повышения свертываемости крови, увеличения адгезивности форменных элементов крови, особенно тромбоцитов. Высвобождаемые активированными тромбоцитами ПГФ₂а и тромбоксан обладают коронароконстрикторным действием. В качестве СГМ второго этапа — противодействием этому оказывает простагландиновая система эндотелия сосудов (ПГЕ, А, простациклин), оказывающая вазодилатирующее действие. В качестве СГР защиты от недоокровотока, а значит гипоксии и гипергоза, развивается локальное понижение сосудистого сопротивления на тканевом уровне за счет метаболической ауторегуляции: снижение парциального давления O₂ в крови, повышение напряжения CO₂, повышение концентрации ионов H⁺, накопление молочной кислоты, пирувата, аденозина, повышение внеклеточной концентрации ионов K⁺, увеличение концентрации факторов эндотелиального происхождения, вызывающих расширение сосудов, например, NO.

Кроме того, формируется и такая СГР, как усиление коллатерального кровообращения, хотя коронарное русло и отличается абсолютной недостаточностью коллатералей, так как коронары являются функционально концевыми. Однако, несмотря на это, кровоснабжение локально гипоксического участка миокарда может быть улучшено за счет: а) расширения других ветвей той же самой коронарной артерии, в которой проходимость не нарушена; б) усиления кровоснабжения за счет ретроградного тока крови по системе сосудов Вьессена — Тебезия, которое возникает на фоне ослабления сократительной способности миокарда, наступающего при этом увеличения остаточного систолического объема крови в полости желудочков и повышения внутрисердечного диастолического давления. При этом кровь начинает поступать из полостей сердца в венечные сосуды, что усиливает васкуляризацию ишемизированного участка; в) расширения других коронарных артерий, так как коронарные артерии распределяются в сердце по рассыпному типу,

т. е. одна и та же область сердца васкуляризуется несколькими артериальными ветвями. Правда, эта СГР имеет относительную целесообразность, так как при этом возможно возникновение «синдрома обкрадывания»

Один из ведущих факторов патогенеза ИБС — формирование невроза на спинномозговом сегментарном уровне. Вследствие компрессии нервно-сосудистых пучков при повсеместно встречающемся остеохондрозе шейногрудного отдела позвоночника или висцеро-висцеральных рефлексов с поврежденных «больных» органов ЖКТ, возрастает поток афферентной импульсации в спинномозговые сегментарные нейроны. Состояние непреходящего их перевозбуждения (растормаживание на сегментарном уровне) может проявляться развитием локального спазма коронарных артерий.

В качестве СГМ этому противостоит возникающее охранительное торможение на подкорковом уровне, что проявляется в падении системного АД. Но, в свою очередь, падение АД ведет к дефициту органного кровотока, что индуцирует увеличение ЧСС и усиление силы сокращения. В дальнейшем увеличение ЧСС ведет к повышению системного АД, что обуславливает гиперкровооток в органах. Это, в свою очередь, приводит к развитию спазма внутриорганного сосудистого русла. В сердце это проявляется приступом стенокардии, возникающим после подъема АД. Учитывая то, что венечные сосуды уже находятся под воздействием избыточной спастической импульсации, следует ожидать, что рефлекторный коронарospазм будет неадекватным, а именно — чрезмерным. Следствием коронарospазма является ишемия миокарда.

Как указывалось выше, действие сформированной ПС на периферии проявляется спазмом сосудов, в т. ч. коронарных. Длительный постоянный спазм сосудов неизбежно приводит к нарушению трофики сосудистой стенки. Кроме того, КА, воздействуя непосредственно на стенку сосуда, усиливают распад макроэргов в ней, т. е. вызывают энергетическое истощение. В результате стойкое расстройство обменных процессов в сосудистой стенке приводит к изменению ее проницаемости, развитию эластолиза, пролиферации миоцитов сосудистой стенки и увеличению продукции тромбоцитами цитокинов, активирующих мононуклеары. Таким образом, коронарospазм «подготавливает» стенку сосуда к развитию в ней последующих атеросклеротических изменений (следующее звено патогенеза).

Развитие атеросклеротических изменений в сосудистой стенке потенцируется наследственно обусловленным дефицитом некоторых

клеточных ферментов или гормонов (СД, гипотиреоз). Наследственно обусловленное ослабление деятельности некоторых ферментных клеточных систем приводит к снижению расщепления как экзогенного, так и эндогенного ХС, что ведет к развитию гиперхолестеринемии и к изменению соотношения в крови ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП. Среди эндокринопатий, играющих роль в возникновении атеросклероза, в первую очередь следует выделять инсулярную (СД) и тиреоидную недостаточности. При недостатке инсулина нарушается углеводный и связанный с ним жировой обмен, что способствует накоплению избыточного количества ацетил-КоА в организме. К этому же приводит и ослабление липолиза, возникающее в результате гипотиреоидизма. Поскольку ацетил-КоА является предшественником ХС, происходит усиление синтеза эндогенного холестерина на фоне снижения интенсивности его расщепления, что сопровождается накоплением содержания ХС в крови. Гиперхолестеринемия усиливается и при нарушениях диеты из-за избыточного поступления с пищей экзогенного ХС. Кроме того, обилие жиров в диете еще больше увеличивает количество ацетил-КоА в организме, усиливая таким образом синтез эндогенного ХС и приводя к выраженному нарушению соотношения различных классов ЛП в крови. Таким образом, на фоне повышенной готовности сосудистой стенки к проникновению в нее белков и ХС возникает гиперхолестеринемия. ХС и белки имbibируют сосудистую стенку — развивается атеросклероз.

Атеросклероз во многом представляет собой по сути хроническое воспаление сосудистой стенки, протекающее с преобладанием пролиферативного компонента, основными клеточными эффекторами которого являются моноциты циркулирующей крови, мононуклеарные фагоциты субэнтимального слоя, гладкомышечные сосудистые клетки, активированные атерогенными липопротеинами или в результате межклеточных взаимодействий.

Следствие коронарораспазма — *ишемия* — очередное звено патогенеза ИБС. Падение объемной скорости кровотока по венечной артерии как причина циркуляторной гипоксии кардиомиоцитов выступает иницилирующим моментом ряда «*порочных кругов*» *птогенеза ИБС*:

— накопление промежуточных продуктов обмена, дальнейшая трансформация которых на путях метаболизма невозможна вследствие гипэргоза (недостаток энергии);

— активация мембранных фосфолипаз;

— образование свободных радикалов кислорода;

- инфильтрация ишемизированного участка сердца активированными нейтрофилами;
- гиперкатехоламинемия;
- гипергоз как следствие недостаточного гликолиза и причина нарушений ионного состава и отека клеток сердца;
- рост концентрации ионизированного кальция в цитоплазме кардиомиоцитов.

Падение напряжения кислорода в цитозоле кардиомиоцитов ниже определенного уровня ведет к снижению в нем содержания АТФ и цитрата и активации анаэробного гликолиза, являющийся в данном случае саногенетическим механизмом. Аккумуляция лактата и протонов вследствие прекращения кровотока тормозит в кардиомиоцитах и анаэробный гликолиз. Клетки сердца лишаются последнего источника энергии. Кроме того, свою роль в торможении анаэробного гликолиза играет обусловленное гипоксией и прекращением кровотока накопление в кардиомиоцитах НАД-Н.

Энергетическое голодание кардиомиоцита как следствие недостаточного гликолиза, рост содержания протонов в ее цитозоле и «перегрев» ферментов (прекращение их работы вследствие повышения температуры из-за недостатка отвода тепла, связанного с нарушением кровотока) тормозят большинство из биохимических реакций на клеточных мембранах и в клетке, которые протекают с участием ферментов.

Этому пытаются **противостоять следующие клеточные СГМ:**

- а) усиление тканевого дыхания в неповрежденных митохондриях;
- б) активация механизмов транспорта и утилизации энергии АТФ;
- в) активация буферных систем.

При продолжении циркуляторной гипоксии, когда возможности этих механизмов оказываются исчерпанными, основным следствием тотального на клеточном уровне угнетения активности ферментов выступает *нарушение ионного равновесия* между клеткой и окружающей ее межклеточной средой. В частности, прекращается активный АТФ-зависимый транспорт ионов. Поскольку электрофизиологические свойства и сократительная способность кардиомиоцитов напрямую зависят от функционирования системы поддержания ионного неравновесного баланса, то уже через 15 секунд после возникновения ишемии кардиомиоцитов нарушение их трансмембранного потенциала кардинально снижает их способность к сокращению.

Вызванная энергетическим голоданием блокада активного выведения натрия из клетки и связанного с ним поступления в клетку калия приводит

к росту содержания натриевого катиона в цитозоле клеток. Рост содержания натрия ведет к поступлению в клетки воды из межклеточных пространств. Отек клеток обостряет их гипоксию, создавая чисто механическое препятствие периферическому кровообращению в зоне циркуляторной гипоксии.

Одновременно с ростом содержания натрия и развитием клеточного отека из клеток выходит калий. Предположительно выход калия обусловлен открытием в результате гипергоза АТФ-зависимого мембранного калиевого канала. В соответствии с законом поддержания электронейтральности жидких сред организма выход калия из клеток задерживает протоны, что ускоряет развитие внутриклеточного ацидоза. Ацидоз развивается быстро, в течение первых 10 секунд ишемии, одновременно со снижением сократительной способности ишемизированного участка миокарда.

В испытывающих острый дефицит кислорода клетках сердца наблюдается также увеличение содержания кальция в цитоплазме как результат снижения скорости депонирования кальция в саркоплазматический ретикулум вследствие нехватки энергии для этого. Накопление кальция служит иницирующим моментом трех звеньев патогенеза ишемии клеток сердца, одновременно выступающих частными механизмами цитолиза кардиомиоцитов (*кальциевая триада*):

— ишемическая контрактура сократительных кардиомиоцитов как результат постоянно высокой концентрации ионизированного кальция в цитоплазме, контрактура ведет к еще большему снижению кровоснабжения участка сердца, страдающего от циркуляторной гипоксии, и необратимости некробиотических изменений;

— увеличение содержания кальция в митохондриях, которое само по себе угнетает улавливание энергии в виде АТФ при биологическом окислении;

— активация фосфолипаз, ведущая к деструкции клеточных мембран через накопление поверхностноактивных лизолецитинов.

Увеличение содержания кальция в цитоплазме ведет к захвату ионов кальция митохондриями, что увеличивает суммарный положительный заряд во внутримитохондриальном пространстве. Для уравнивания роста положительного заряда в митохондриях в них происходит активный, связанный с потреблением свободной энергии в виде АТФ, процесс перемещения протонов из митохондрий в цитоплазму. Это в еще большей степени ограничивает величину энергии, улавливаемой кардиомиоцитами в виде АТФ, так как часть АТФ утилизируется для выведения протонов из митохондрий.

Кроме того, повреждение и дисфункция кардиомиоцитов вследствие ишемии во многом связаны с действием на клетки сердца свободных радикалов кислорода. Особенно это опасно при восстановлении кровотока (реперфузии) миокарда после его кратковременной ишемии. Ишемия вызывает сдвиги клеточного обмена, способствующие образованию свободных кислородных радикалов из молекулярного кислорода, который поступает в клетки после восстановления циркуляции крови. Радикалы образуются в митохондриях, на других мембранных структурах кардиоцитов, эндотелиоцитов сосудов и лейкоцитов. Активированные нейтрофилы генерируют свободные радикалы, действие которых на мембраны клеток служит одной из причин вторичной альтерации при воспалении, сопровождающем ишемию и некроз. В результате вторичной альтерации, связанной с высвобождением свободных кислородных радикалов активированными полинуклеарами, растет зона ишемического повреждения миокарда.

Таким образом, ишемия и реперфузия ведут к массивному образованию свободных кислородных радикалов в клетках сердца. Радикалы вызывают ПОЛ, выступающее в качестве основной причины деструкции клеточных мембран. Предположительно, свободные кислородные радикалы также вызывают конформационные изменения мембранных протеинов и локализацию ряда белков-ионнообменников. Этим объясняют патологические изменения трансмембранного транспорта ионов, предшествующие необратимой деструкции мембраны. В клетке есть система, противостоящая в естественных условиях ПОЛ — система антиоксидантной защиты (это СОД, каталаза, глутатионпероксидаза). Но в условиях ишемии угнетаются защитные антиоксидантные внутриклеточные системы. В основном при этом страдает, по-видимому, митохондриальная СОД, активность которой вследствие полного прекращения доставки к клеткам кислорода с кровью падает на 50%.

После угнетения гипоксическим гипэргозом антиоксидантных систем клетки восстановление доставки к ней молекулярного кислорода предположительно повышает образование свободных кислородных радикалов до уровня, превышающего нейтрализующую способность митохондриальной СОД (окислительный стресс). (реперфузия) после кратковременной ишемии (30—60 мин) не вызывает окислительный стресс в силу относительной интактности антиоксидантных систем. Реперфузия после длительной ишемии, когда защитные механизмы более ослаблены, через окислительный стресс вызывает некробиотические изменения кардиомиоцитов. Снижение активности СОД вследствие ишемии

и реперфузии специфично для митохондриальной СОД.

Падение активности митохондриальной СОД нарушает функцию митохондрий и в еще большей степени блокирует улавливание клеткой энергии. Предположительно вследствие угнетения антиоксидантной системы митохондриальной СОД резко растет активность второй по значимости антиоксидантной системы кардиомиоцитов, системы глутатионпероксидазы.

В конечном итоге, ишемия вызывает цитолиз, активируя разрушающие мембраны кардиомиоцитов *фосфолипазы*. Эти ферменты катализируют трансформацию нормальных липидов клеточных мембран в поверхностноактивные соединения, которые разрушают мембраны. Так, гипоксия и гипэргоз активируют фосфолипазу А₂, при воздействии которой на лецитин мембран образуется лизолецитин. Лизолецитин, вступая в соединение с молекулой любой несвязанной внутриклеточной кислоты (линолевой и др), образует высоко поверхностноактивные лизофосфолипидные мицеллы, что служит причиной деструкции мембран.

Ишемия, тяжелая циркуляторная гипоксия и гипоксический гипэргоз сердца вызывают цитолиз его клеток и через *патологическое межклеточное взаимодействие* (порочный круг патогенеза): ишемия — активация полиморфонуклеаров — активация тромбоцитов — высвобождение ими тромбоксана А₂ и ФАТ — спазм и тромбоз микрососудов — усиление ишемии и т. д.). Активированные нейтрофилы в зоне ишемического повреждения сердца, кроме того, представляют собой клеточный эффектор острого воспаления, во многом лишённого биологической цели, которое через высвобождение полиморфонуклеарами свободных кислородных радикалов и экзоцитоз из нейтрофилов протеолитических ферментов увеличивает массу кардиомиоцитов, подвергшихся некробиотическим изменениям. Каскад реакций свертывания крови и связанная с ним активация системы комплемента по альтернативному пути, аккумуляция в ишемизированном участке такого флогогена как ЛТВ₄ служат индукторами воспаления в части сердца, пораженной гипоксией и гипэргозом.

Именно поэтому актуально контролировать адекватность функционирования клеток-эффекторов воспаления (прежде всего нейтрофилов) и эффективно нейтрализовывать медиаторы воспаления и отек, который посредством концентрации медиаторов воспаления оказывает выраженное провоспалительное действие.

Следует отметить позитивный вклад в саногенез ИБС гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, активация которой повышает

уровень глюкокортикоидов в крови, что, в свою очередь, ведет к активации ферментов дыхательной цепи, повышению стабильности клеточных мембран, в т. ч. лизосомальных, торможению хемотаксиса нейтрофилов (противовоспалительный эффект). Противовоспалительный эффект оказывают уже работающие в миокарде (в связи с респираторным взрывом) антиоксидантные системы (СГМ противовоспалительная).

В заключении описания патогенеза и саногенеза ИБС кратко **перечислим основные СГМ:**

- гликолиз;
- усиление тканевого дыхания в неповрежденных митохондриях;
- активация механизмов транспорта и утилизации энергии АТФ;
- активация буферных систем;
- понижение сократимости кардиомиоцитов;
- антиоксидантная защита;
- простагландиновая система эндотелия сосудов;
- механизмы снижения потребности в кислороде (парасимпатических влияний на миокард, его гипертрофия);
- локальное понижение сосудистого сопротивления (метаболическая ауторегуляция, простагландиновая система эндотелия, мобилизация резерва капилляров);
- спазм органических сосудов (в том числе коронарных) при повышении АД;
- усиление коллатерального кровообращения;
- усиление липолиза;
- нормализация или усиление функционирования эндокринных желез;
- активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (повышение ГК в крови — активация ферментов дыхательной цепи — повышение стабильности клеточных мембран -торможение хемотаксиса нейтрофилов);
- эндогенные стресс-лимитирующие системы;
- охранительное подкорковое торможение;
- охранительное торможение на корковом уровне.

Миокардиодистрофия — невоспалительное поражение миокарда в результате нарушений его метаболизма под влиянием внесердечных факторов. Миокардиодистрофию характеризует первичное по отношению к морфологическим изменениям миофибрилл и обратимое на ранних стадиях нарушение обмена веществ, образования, транспорта и утилизации

энергии в миокарде, ведущее к недостаточности сократительной функции сердца. Схематически миокардиодистрофию можно представить как следствие нарушения метаболизма сердечной мышцы, в результате которого возникает либо расстройство образования энергии, либо нарушение ее превращения в механическую работу, либо то и другое одновременно.

Наиболее частыми причинами возникновения отрицательного смещения энергетического баланса в организме и развития дистрофии миокарда являются:

- общая длительная гипоксия (при различных формах патологии);
- действие на организм разобщающих агентов (производные фенола, микробные токсины, лекарства, избыток кальция, НЭЖК, Н⁺ионов);
- чрезмерная активация симпатoadреналовой системы в условиях хронического стресса;
- дисбаланс гормональных воздействий (щитовидная и паращитовидные железы, половые железы, инсулярный аппарат);
- расстройства субстратного и витаминного обеспечения (при эндокринопатиях, расстройствах пищеварения, функции печени, патологии почек, голодании и ожирении, авитаминозах);
- расстройства электролитного обмена и КОС (гиперкалиемия при шоках, эндогенных комах, гипокортицизме, гипо- и гиперкальциемия, ацидоз любой этиологии);
- интоксикации экзо- и эндогенные (окись углерода, кобальт, нитриты, алкоголь, наркотические средства, производные аммиака);
- физические агенты (радиация, невесомость, перегревание, гиподинамия, физическое перенапряжение, переохлаждение, травмы сердца).

Под влиянием вызывающих миокардиодистрофию причин нарушаются показатели гомеостаза организма, оказывающие непосредственное повреждающее действие на миокард. Возникают *нарушения метаболизма* миокарда (основное звено патогенеза), которые и приводят к дистрофии. Наиболее чувствительны к повреждающим воздействиям извне — митохондрии. Это выражается в развитии *гипэргоза*, который складывается из трех процессов: нарушения ресинтеза АТФ, расстройства системы транспорта энергии в клетке и механизмов утилизации энергии. Снижение *ресинтеза* АТФ в основном является следствием подавления процесса аэробного окисления углеводов, на который переходит поврежденный миокард с основного (в норме) пути

своего энергообеспечения — окисления ЖК. В условиях начавшегося повреждения основным источником АТФ становится *гликолиз*, который несмотря на то, что выполняет роль СГМ, не может полностью обеспечить работающий миокард макроэргами. В качестве СГМ противостоит начинающемуся гипэргозу активация *тканевого дыхания* в еще неповрежденных митохондриях.

Свою лепту в развитие гипэргоза вносит *расстройство системы транспорта энергии* к эффекторным органеллам клетки (прежде всего миофибриллам и СПР). При действии патогенных агентов вначале и в большей степени в клетках миокарда понижается концентрация креатинфосфата (КФ), а затем и в меньшей мере — АТФ. Развитие миокардиодистрофии сопровождается также массивной потерей КФ-киназы. Гипэргоз может также развиваться вследствие повреждения ферментных механизмов *утилизации энергии* в клетках миокарда главным образом за счет снижения активности АТФаз. Прежде всего, это относится к АТФазе миозина, K^+ — Na^+ -зависимой АТФазе сарколеммы, Mg^{++} -зависимой АТФазе «кальциевой помпы» СПР. В результате энергия АТФ не используется эффекторным аппаратом клеток миокарда. В качестве СГМ направленного на купирование этого патологического феномена противостоит активации механизмов транспорта и утилизации энергии АТФ.

Параллельно нарастанию гипэргоза в кардиомиоцитах идет развитие еще одного важного звена патогенеза миокардиодистрофии — *повреждения мембран и ферментов клеток*. Присходит это вследствие: а) усиления ПОЛ под воздействием продуктов гидролиза АТФ, КА, восстановленных форм метаболитов и пр.; б) снижения активности и/или содержания факторов антиоксидантной защиты; в) избытка субстратов ПОЛ (ЖК, фосфолипидов, АМК, белков); г) чрезмерной активации гидролаз миокарда из-за накопления в них ионов водорода, кальция, избытка КА, ЖК, продуктов ПОЛ; д) детергентного действия на мембраны продуктов ПОЛ и гидролиза липидов; е) торможения процесса ресинтеза денатурированных липидных и белковых молекул мембран; з) модификации конформации белковых и дипропротеидных молекул в связи с деэнергизацией указанных молекул в условиях нарушенного процесса энергообеспечения кардиомиоцитов; ж) перерастяжения и микроразрывов сарколеммы и мембран органелл клеток миокарда (увеличение внутриклеточного осмотического и онкотического давления, обусловленного избытком гидрофильных катионов и органических соединений). В качестве СГМ клетка противопоставляет на этом уровне

повышение активности факторов системы антиоксидантной защиты, активацию буферных систем, механизмов репарации компонентов мембран и ферментов, регенерацию кардиомиоцитов в целом, которая была описана выше.

Непременным следствием повреждения клеточных мембран является *нарушение ионного и водного баланса* в кардиомиоцитах. В наибольшей степени это относится к ионам калия, натрия, кальция, магния, т. е. ионам, в основном определяющим реализацию таких процессов, как возбуждение, электромеханическое сопряжение, сокращение и расслабление миокарда. Избыточное внутриклеточное накопление кальция имеет несколько важных следствий. Во-первых, это нарушение расслабления миофибрилл. Во-вторых, увеличение захвата Ca^{2+} митохондриями, что ведет к разобщению окисления и фосфорилирования и, в зависимости от его степени, к более или менее выраженному падению содержания АТФ и усилению повреждений, обусловленных дефицитом энергии. В-третьих, активация Ca^{2+} -зависимых протеаз и липаз, которые усугубляют повреждение мембранного аппарата и ферментных систем клетки.

Препятствуют же накоплению ионов в клетке такие СГМ, как снижение адреноактивных свойств сердца (ионы кальция ингибируют аденилатциклазу и активируют фосфодиэстеразу, из-за чего снижается стимулированное катехоламинами вхождение Ca^{2+} в клетки), кальциевая активация гликолиза, снижение степени нарушения энергообеспечения, снижение степени повреждения мембран и ферментов, активация буферных систем. Эти механизмы ослабляют, но не предотвращают кальциевой альтерации миокарда.

Одно из ведущих звеньев патогенеза — *перестройка нейроэндокринной регуляции сердца*. При любом патологическом состоянии к сердцу предъявляются повышенные требования, т. к. его задача — обеспечить повышенные потребности борющегося с неблагоприятным фактором например гипоксией, организма. Но по отношению к самому сердцу его *гиперфункция* играет роль очередного звена патогенеза, т. к. чрезмерная или продолжительная гиперфункция сама по себе, а тем более в неблагоприятных условиях, создаваемых основным заболеванием, чревата возникновением энергетического дефицита и нарушением приспособительных изменений в миокарде.

Гиперфункция миокарда приводит к развитию гипертрофии и гиперплазии кардиомиоцитов. Являясь по сути СГМ, гипертрофия, тем не менее, в этом качестве может рассматриваться лишь определенное время. Умножающиеся клетки миокарда не получают адекватного

обеспечения со стороны ЦНС и кровеносной системы, т. к. нервные окончания и капилляры отстают в скорости роста кардиомиоцитов. На определенном этапе в гипертрофированном миокарде развивается ишемия и как следствие — гипоксия. Недостаток иннервации и питания приводит к развитию в миокарде дистрофии. Кроме того, регенерационные способности миокарда имеют ту особенность, что увеличивается не количество клеток миокарда, а количество органелл в оставшихся клетках, ограниченность их регенерационной способности выражается в том, что скорость роста саркоплазматического ретикулума отстает от увеличения размеров кардиомиоцитов, а это приводит к тому, что не обеспечивается потребность растущих клеток в пластических материалах, результатом чего является развитие дистрофии.

Гипертрофия миокарда влечет за собой резкое возрастание потребности его в кислороде, что неизбежно приводит к изменению его метаболизма (*следующее звено патогенеза*). Для обеспечения адекватного функционирования миокарда в качестве СГМ активируется коронарное кровообращение и повышается экстракция кислорода из кровотока. Гипертрофированный миокард требует адекватного энергообеспечения. Это достигается активацией таких СГМ, как повышение активности ЦТК, усиление утилизации ПВК, усиление гликолиза. Наблюдается также усиленный распад гликогена вследствие активации гликогенолиза. На самых ранних этапах при относительно нормальном кислородном обеспечении миокарда усиливаются поглощение липидов из крови и их утилизация, особенно при снижении запаса гликогена. Активация липаз и бета-окисления ЖК может способствовать нормальному энергообеспечению миокарда. Увеличение активности фосфолипаз и умеренный распад фосфолипидов мембран приводят к повышению проницаемости митохондрий, активации мембрансвязанных ферментов — K^+/Na^+ зависимой АТФазы и Ca^{2+}/Mg^{2+} зависимой АТФазы. Интенсификация ПОЛ, не превышающая возможностей антиоксидантных систем, также может способствовать возрастанию эффективной функции кардиомиоцитов.

В условиях далеко зашедшей миокардиодистрофии наблюдаются значительное увеличение симпатoadреналовых влияний (*следующее звено патогенеза*) со снижением запаса НА и увеличением А в ткани сердца. Уменьшение концентрации НА в ткани сердца обусловлено снижением синтеза НА в нейронах симпатической НС. Кроме того, гипертрофия кардиомиоцитов сопровождается резким увеличением фибробластов, которые синтезируют в большом количестве фермент ФНМТ, который,

в свою очередь, перерабатывает НА в адреналин. Таким образом, чрезмерная активация симпатoadреналовой системы становится причиной катехоламиновых повреждений миокарда, которые при дальнейшем развитии миокардиодистрофии приводят к нарушению энергообеспечения клеток сердца. При этом функциональные возможности миокарда резко снижаются (падает сократительная функция).

СГМ на этой стадии на уровне миокарда является его «ускользание» из под нервных и гуморальных влияний. Выражается это в утрате способности миокарда реагировать изменением контрактильного процесса на регуляторные влияния. Одним из главных следствий снижения эффективности симпатэргических влияний на миокард является уменьшение степени управляемости и надежности регуляции сердца. Это проявляется прежде всего снижением темпа и величины мобилизации его сократительной функции при различных адаптивных реакциях организма. Нарастающий по тяжести энергодефицит постепенно освобождает сердце вначале от побуждающих, а в дальнейшем и тормозных влияний. Происходит нарушение депонирования медиаторов и их усиленное высвобождение из нервных окончаний. Снижение реактивности миокарда по отношению к нейромедиаторам, связанное с уменьшением чувствительности и, вероятно, числа рецепторов, способствует изоляции сердца от нервных влияний и предупреждает появление повреждений миокарда в результате избытка нейромедиаторов.

Следующим СГМ для миокарда является переключение сердца на хронотропный механизм реагирования. При далеко зашедшей миокардиодистрофии сердце «позволяет» себе (для максимальной экономии неадекватного энергообеспечения) пренебречь интересами организма и не отвечать усилением сократительной способности на любые регуляторные влияния. Или отвечать увеличением только ЧСС, например, в ситуации физической или психической нагрузки.

В заключении описания патогенеза и саногенеза ***миокардиодистрофии кратко перечислим основные СГМ:***

— борьба с гипэргозом (интенсификация ресинтеза АТФ в гликолизе и тканевого дыхания в неповрежденных митохондриях; активация механизмов транспорта энергии АТФ; активация механизмов утилизации энергии АТФ);

— защита мембран и ферментов клеток (повышение активности факторов системы антиоксидантной защиты; активация буферных систем; активация механизмов репарации компонентов мембран и ферментов);

— уменьшение степени или устранение дисбаланса ионов и жидкостей в клетках (снижение степени нарушения энергообеспечения; снижение степени повреждения мембран и ферментов; активация буферных систем; кальциевая активация гликолиза; понижение адреноактивных свойств кальцием);

— снижение функциональной активности клеток;

— гипертрофия и гиперплазия кардиомиоцитов (увеличение размеров и количества органелл без увеличения количества клеток);

— усиление коронарного кровообращения и повышение экстракции кислорода из кровотока;

— утрата способности миокарда реагировать изменением контрактильного процесса на регуляторные влияния;

— переключение сердца на хронотропный механизм реагирования.

ГЛАВА 2. Функциональная система дыхания: структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и саногенез системы

Дыхание— это совокупность физиологических процессов, обеспечивающих аэробное окисление в организме, в результате которого освобождается энергия, необходимая для жизни. В основе дыхания лежит газообмен. Функциональная система дыхания, прежде всего, обеспечивает газообмен организма с внешней средой.

Газообмен — это процесс, с одной стороны, поступления кислорода в организм, с последующей его утилизацией клеткам, а с другой выведения во внешнюю среду углекислого газа и паров воды. Для переноса кислорода и двуокиси углерода на сравнительно большие расстояния организмом используется так называемый *конвекционный транспорт* газов (легочная вентиляция и транспорт газов кровью).

Для переноса газов на короткие расстояния (менее 0,1мм) используется диффузионный транспорт газов (альвеолы, капилляры легких и тканей).

Последовательную и неразрывную схему реализации функциональной системы дыхания можно представить следующим образом:

1.Конвекционный транспорт газов из атмосферы до легочных альвеол и от них (вентиляция);

2.Диффузия газов в альвеолы, из них в легочные капилляры, и наоборот;

3.Перенос газов кровью из легочных капилляров к тканям и газов от тканей в легочные капилляры;

4.Диффузия кислорода из тканевых капилляров в межклеточное пространство и клетки, диффузия двуокиси углерода из клеток в межклеточное пространство и далее в капилляры.

5.Утилизация кислорода клетками и образование конечного продукта обмена углекислого газа и воды.

Первый и второй этапы объединяют под общим названием —

«внешнее дыхание». Третий и четвертый этапы объединяются понятием — **«транспорт газов кровью».** Пятый этап называется **тканевым (эндогенным) дыханием** и описывает процесс обмена дыхательных газов в клетках тканей. Отсюда структуру функциональной системы дыхания организма можно условно разделить на три составляющих функциональных подсистемы: **а) ФС внешнего дыхания; б) ФС транспорта газов кровью и в) ФС тканевого (эндогенного) дыхания.** Подсистема транспорта газов кровью, в свою очередь, подразделяется на два отдела: *а) сердечно-сосудистую систему, б) систему крови.*

Все три функциональные подсистемы имеют все признаки (звенья) классической полной ФС, но все же их следует рассматривать в неразрывной связи, так как процесс дыхания состоит в последовательной реализации всех трех ФС, а деятельность каждой в отдельности невозможна без участия двух других ФС. Выпадение же из общей схемы какой-либо из них приводит к полной блокаде всего процесса дыхания. Кроме того, деятельность всех трех подсистем тесно взаимоувязана общими регуляторными механизмами.

I. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ПОДСИСТЕМА ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ.

1. Морфофункциональное строение и основные функции.

1.1. «Исполнительные структуры».

Воздухопроводящие пути — носовая полость, глотка, гортань, трахея, бронхи. Воздух поступает в воздухопроводящие пути: носовую полость, глотку, гортань и трахею. Далее он проходит в легкие через два главных бронха, которые последовательно разделяются (делятся) на все более мелкие ветви бронхиального дерева (23 ветвления). После 17-19-го деления начинается **дыхательная зона:** появляются дыхательные (респираторные) бронхиолы, в стенках которых имеются уже отдельные альвеолы — сферические пузырьковые выпячивания. Строение стенок воздухопроводящих путей значительно отличается от строения стенок газообменных образований. Стенки воздухопроводящих путей состоят из четырех основных слоев: **а) внутренней слизистой оболочки, б) соединительнотканной подслизистой прослойки, в) фибрознохрящевого, содержащего в больших бронхах хрящ и г) внешнего соединительнотканного (адвентициального) слоя.**

Слизистая оболочка дыхательных путей состоит из: **а) покровного эпителия, б) базальной мембраны, в) собственной пластинки слизистой оболочки, г) мышечной пластинки слизистой оболочки.**

Покровный эпителий состоит из многорядного, высокого призматического и мерцательного. В его составе различают клетки *четырёх основных типов*: ресничатые, бокаловидные, промежуточные и базальные.

Бокаловидные клетки являются одноклеточными железами мерокринового типа (частичное разрушение), выделяющими слизистый секрет. Секреторные клетки участвуют в образовании фосфолипидов и, возможно, в выработке сурфактанта. В мелких бронхах и бронхиолах бокаловидные клетки в норме отсутствуют (бронхиолы выстланы простым эпителием), но могут появляться при патологии.

Базальные и промежуточные клетки расположены в глубине эпителиального пласта и не достигают свободной поверхности. Это наименее дифференцированные клеточные формы, за счет которых в основном осуществляется физиологическая регенерация.

Ресничатые эпителиальные клетки воздухоносных путей имеют на своей апикальной поверхности реснички, которые являются важными элементами мукоцилиарной системы. Реснички ритмично колеблются в направлении носоглотки, продвигая защитный слой слизи, секретлируемой бокаловидными клетками, к выходу из воздухоносных путей.

Собственная пластинка слизистой оболочки содержит продольно направленные эластические волокна, которые обуславливают эластическое сопротивление бронхов, и обеспечивают при растяжении бронхов на вдохе возвращение их в исходное состояние при выдохе.

Мышечная пластинка слизистой оболочки представляет собой косоциркулярные пучки гладкомышечных клеток, тонус которых обеспечивает продольную складчатость слизистой. Мышечный слой слизистой оболочки собран в непрерывные пучки внутри соединительнотканной подслизистой прослойки, простирается от главных бронхов до дыхательных бронхиол. Мышечные пучки проникают также в газообменные зоны, располагаясь в стенках у входа в альвеолы. Чем меньше диаметр бронха, тем более выражен мышечный слой.

В целом покровный эпителий дыхательных путей выполняет следующие функции: *барьерную, очистительную, секреторную и резорбтивную*, а также участвует в *кондиционировании* вдыхаемого воздуха и в организации нервной рецепции.

«*Мукоцилиарный эскалатор*» является важным механизмом очищения воздухоносных путей и частью защиты дыхательной системы организма.

Иннервация воздухопроводящих путей и регулирование диаметра, прежде всего бронхов осуществляется несколькими нервными

структурами: симпатическим и парасимпатическим отделом ВНС, а также автономной (метасимпатической) нервной системой.

Дыхательная зона — терминальные и респираторные бронхиолы, альвеолы, через мембраны которых и происходит диффузия газов в легочные капилляры и наоборот. После 22-го ветвления концевые бронхиолы переходят в альвеолярные мешочки. Количество альвеол постепенно возрастает вплоть до 23-го деления бронхиального дерева, за которым следуют концевые (терминальные) бронхиолы, плотно окруженные альвеолами, образующими гроздь. Терминальные бронхиолы заканчиваются альвеолярными мешочками, разделенными поперечными перегородками на альвеолярные ходы. Собственно *дыхательная зона* состоит из 300 млн. альвеол, выполняющих, главным образом, функцию газообмена.

Строение стенок дыхательной зоны обусловлено главной задачей — обеспечением эффективной диффузии газов из дыхательной зоны легких в кровеносные капилляры и наоборот. Стенки дыхательной зоны должны обеспечивать эффективный обмен газов на протяжении всей жизни, выдерживать механические воздействия, сопровождающие расправление и спадание легких, а также изменения легочного кровотока. Строение и геометрия альвеол обусловлены тесной и непосредственной их функциональной связью с кровеносными капиллярами. Поэтому можно рассматривать стенки дыхательной зоны и стенки легочных кровеносных капилляров как единую морфофункциональную структуру, через которую осуществляется диффузия газов — *легочная аэрогематическая мембрана*: пленка сурфактанта, альвеолярный эпителий, базальные мембраны альвеолы и капилляра, эндотелий капилляра и слой капиллярной плазмы. В части альвеол базальные мембраны альвеолярного эпителия и эндотелия капилляров сжаты друг с другом, что создает сверхтонкий барьер для обмена газов. Толщина легочной мембраны составляет 1 мкм, а площадь — 50—80 м².

Строение и архитектура сосудистого эндотелия и альвеолярного эпителия в опорной соединительнотканной строме идеально соответствуют функциональным требованиям. *Альвеолярный эпителий* расположен на альвеолярной базальной мембране и представлен двумя типами клеток: а) плоские выстилающие (1 тип) и б) секреторные (2 тип). Клетки 1 типа занимают до 95% площади альвеолярной поверхности. Клетки 2 типа продуцируют и секретируют *сурфактанты*: поверхностно активные вещества, состоящие из протеинов и фосфолипидов. Они образуют на внутренней альвеолярной поверхности тонкий гидрофобный

(отталкивающий жидкость) слой, снижая мембранное поверхностное натяжение в 10 раз и предотвращая спадение и слипание стенок альвеол. Кроме того, сурфактант на 50% снижает испарение воды легкими (регуляция выведения воды), а также он активизирует легочный фагоцитоз, стимулируя легочные макрофаги, у которых имеются рецепторы к элементам сурфактанта. Именно пленка сурфактанта обеспечивает основную долю эластического сопротивления легких.

Эндотелий капилляров состоит из слоя плоских выстилающих клеток, располагающихся на эндотелиальной базальной мембране. В отличие от тесного контакта клеток альвеолярного эпителия, образующих относительно непроницаемый барьер, соединения между эндотелиальными клетками капилляров довольно слабые, что позволяет воде и растворенным в ней веществам перемещаться между плазмой и интерстициальным пространством. Последнее представляет собой пространство между альвеолярной и капиллярной базальной мембраной. В интерстиции находятся различные типы клеток лимфоидной ткани, включая макрофаги и лимфоциты, играющие важную роль в защите организма.

Плевра (*париетальный листок*) выстилает грудную клетку, изнутри покрыта тонкой серозной оболочкой, которая у ворот легкого (место вхождения бронхов и сосудов) переходит на поверхность легкого, полностью покрывая его (висцеральный листок плевры) и образуя, таким образом, замкнутую полость. Между париетальным и висцеральным листками плевры возникает тончайшая плевральная щель, заполненная жидкостью, которая выполняет функцию смазки. Благодаря этому легкие свободно скользят относительно стенок грудной полости. Но создаваемое при этом сцепление легкого со стенкой в совокупности с отрицательным внутриплевральным давлением (ниже атмосферного при выдохе на 2—4 мм рт. ст., а при вдохе — 4—9 мм рт. ст.) при вдохе заставляет легкие следовать без деформации за грудной стенкой. При этом возрастающее отрицательное плевральное давление облегчает расширение легких и преодоление дыхательной мускулатурой эластического и аэродинамического сопротивления легочной ткани.

Дыхательные мышцы — поперечно-полосатые скелетные мышцы грудной клетки (межреберные, лестничная, трапециевидная, грудная, разгибатели позвоночника) и диафрагма, гладкомышечная мускулатура воздухопроводящих путей. Дыхательная мускулатура нужна для создания градиента давления воздуха между атмосферой и альвеолярным пространством. При этом ей приходится преодолевать эластическое сопротивление легких (60—70% общего мышечного усилия) и резистивное

(аэродинамическое) сопротивление воздухоносных путей.

Эластическое сопротивление растяжению обусловлено морфологическим тонусом эластических элементов легких (мышечная и фиброзноколлагенозная ткань) и натяжением пленки сурфактанта в легочных альвеолах.

Аэродинамическое сопротивление обусловлено воздухопроводящими путями и зависит, в первую очередь, от функционального просвета бронхов. Основное сопротивление возникает при прохождении воздуха от трахеи до терминальных бронхиол.

В зоне от респираторных бронхов (от 17 генерации) до собственно альвеол аэродинамического сопротивления нет. Вследствие увеличения на этом уровне суммарной площади поперечного сечения воздухоносных путей (бронхов) резко падает скорость конвекционного движения воздуха, вплоть до полного отсутствия конвекционного перемещения воздушного потока.

Гладкая мускулатура воздухоносных путей является одним из элементов, образующих аэродинамическое сопротивление системы внешнего дыхания. В норме воздухопроводящие пути не являются инертными трубками, по которым движутся массы воздуха. Их стенки находятся в непрерывном движении, «помогающем» работе слизистого эскалатора по очистке бронхов. Движения сложные и складываются из волн продольной перистальтики, направленных к выходу, и волн спиральной перистальтики (в том же направлении, но еще и по кругу). Обеспечиваются эти движения базальным уровнем нервной импульсации.

Иннервация дыхательной мускулатуры осуществляется соматическими нервами-аксонами альфа-мотонейронов шейных (C2-C5) сегментов и альфа- и гамма- мотонейронами грудных (Th1-Th12) сегментов спинного мозга.

Сосудистая система отдела внешнего дыхания, региональная система кровообращения включают в себя сосуды малого и большого круга кровообращения. В разных отделах воздухопроводящих путей отмечаются особенности сосудистого русла и кровоснабжения. Прежде всего, следует отметить высокую интенсивность и лабильность кровотока слизистого и подслизистого слоя, напряженность артериального кровотока и выраженность венозной сосудистой сети в верхних дыхательных путях. Эти особенности обусловлены, прежде всего, функциональными особенностями слизистого и подслизистого слоя этих отделов.

Основной поток крови в легкие поступает через *легочную артерию* малого круга кровообращения, а по *бронхиальным артериям* большого

круга кровообращения поступает всего 1—2% от объема кровотока легочной артерии. Функциональное значение сосудов малого и большого круга в системе легочной циркуляции различно. Кровообращение *большого круга* через *бронхиальные артерии* выполняет трофическую функцию, доставляя к тканям легких метаболические субстраты. Кровообращение *малого круга* через систему *легочной артерии* является частью системы легочного газообмена. Два круга в своей венозной части широко анастомозируют.

Легочные артерии и вены системы малого круга кровообращения значительно короче и диаметр их, как правило, больше по сравнению с сосудами соответствующих отделов большого круга кровообращения. Стенки крупных артерий относительно тонкие, мелкие же артерии имеют толстые стенки с развитым мышечным слоем. Типичных артериол (т. е. резистивных сосудов) в легочном круге кровообращения нет. Деление легочной артерии почти полностью повторяет деление бронхов, а капилляры широко анастомозируют (прямые артериовенозные соединения — шунты), образуя очень плотную сеть вокруг альвеол, поэтому о длине легочных капилляров можно судить только по так называемой «функциональной длине», зависящей от взаимного расположения капилляров и альвеол. У здорового человека давление в легочных сосудах относительно невелико. Систолическое давление в них примерно равно 20 мм ртутного столба, диастолическое давление — 9 мм ртутного столба (среднее давление — 13 мм рт. ст.). В связи с этим системное сопротивление в легочных сосудах также невелико — оно примерно в 10 раз меньше общего периферического сопротивления (ОПС) в большом круге кровообращения.

Величина и эффективность легочного кровотока в целом определяется следующими факторами: а) объемом циркулирующей крови, б) эффективностью работы правого и левого желудочка сердца, в) легочным сосудистым сопротивлением, регулируемое барорецепторами, г) внутриальвеолярным давлением воздуха, д) действием гравитации.

Все эти факторы тесно взаимосвязаны и влияют друг на друга. Поскольку внутрисосудистое давление в кровеносном русле сравнительно невелико, то кровоток в легких в значительно большей степени, чем в других органах, зависит от *гидростатического давления*. У взрослого человека в вертикальном положении верхушки легких расположены примерно на 15 см выше основания легочной артерии. Поэтому гидростатическое давление (давление кровяного столба) в верхних долях

легких приблизительно равно артериальному давлению. В связи с этим капилляры этих долей перфузируются незначительно (либо вовсе не перфузируются). В нижних областях легких, напротив, гидростатическое давление накладывается на артериальное, поэтому сосуды этих отделов более растянуты. Вследствие таких особенностей кровотока в легких не равномерен и сильно зависит от положения тела. В вертикальном положении величина легочного кровотока на единицу объема ткани легкого убывает снизу вверх и меньше всего в верхушках. В положении лежа кровотока в дорсальных отделах больше, чем в передних. При умеренной физической нагрузке кровотока в верхних и нижних отделах увеличивается, и регионарные различия в нем сглаживаются. В некоторых случаях эта неравномерность кровотока сопровождается региональными различиями в насыщении крови кислородом.

Положение тела влияет и на вентиляцию. В вертикальном положении градиент плеврального давления направлен от верхушек к основанию легких: альвеолы верхушек больше растянуты, их стенка сильнее напряжена. Они меньше способны к приращению объема, вентиляция в них менее интенсивная. Таким образом, вектор интенсивности кровотока и вентиляции направлен одинаково: сверху вниз. При положении стоя или сидя кровь в капилляры верхушек почти не поступает и вентиляционно/перфузионное отношение для верхних отделов легких оказывается больше 1, хотя вентиляция тоже снижена. В нижних отделах вентиляционно/перфузионное отношение имеет обратную зависимость (0,7—0,6), но это не приводит к существенным изменениям в насыщении крови кислородом. Однако, несмотря на эти различия, а также на то, что к оттекающей от легких крови примешивается кровь из бронхиальных вен большого круга, насыщение крови легочных вен кислородом составляет 96—98%.

Отличительной особенностью легочного кровотока является соответствие локального кровотока объему локальной вентиляции. Локальный кровоток и локальная вентиляция — взаиморегулируемые параметры. В гиповентилируемых участках кровотока снижается (гипоксическая и гиперкапнической вазоконстрикция), в участках с пониженным кровотоком соответственно снижается вентиляция (гипокапническая бронхо-констрикция). Механизм явления коррекции вазомоторных и бронхомоторных ответов на изменение газового состава альвеолярного воздуха заключается в следующем: при ↓ в альвеолах pO_2 или ↑ в них pCO_2 → вазоконстрикция. При ↓ pCO_2 в альвеолах → бронхоконстрикция. В участках, где отсутствует кровоток, нет

альвеолярной вентиляции, и наоборот, где нет вентиляции — отсутствует кровоток. В этих отделах происходит шунтирование крови легочной артерии по двум направлениям: а) сброс крови в вены (минуя альвеолярные капилляры) по артериовенозным шунтам системы легочной артерии, б) сброс венозной крови из сосудов системы легочной артерии в сосуды большого круга кровообращения (шунтирование справа налево: малый круг — правый отдел сердца, большой круг — левый отдел сердца).

Лимфоидная ткань отдела внешнего дыхания находится в стенках ВП, образуя бронхоассоциированную лимфоидную ткань. Она включает в себя: а) скопления лимфоидной ткани в носовой полости, глотке (глоточное лимфоидное кольцо), гортани б) лимфоузлы с фолликулами области трахеи и главных бронхов (в воротах легких). Лимфоузлы ассоциированы с бронхами. Они распространяется вниз по бронхам вплоть до бронхиол. Концентрируется у бифуркации бронхов. В отличие от истинных лимфоузлов их ткань менее строго организована, лишена капсулы и зародышевых центров (хотя аналоги фолликулов есть). Около 25% лимфоцитов в ассоциированной с бронхами ткани представлены Т-клетками, 50% — В-клетками. Многие лимфоциты секретируют не только IgG, но и IgA. На эпителии бронхов происходит окончательная сборка молекулы IgA. Через IgA эпителий дыхательных путей подключается к местному иммунитету.

Легочные лимфатические сосуды образуют важную систему циркуляции внесосудистой жидкости в легких и обеспечивают поддержание жидкостного баланса в них. Лимфатические сосуды располагаются на поверхности висцеральной плевры и в паренхиме легких, где они тесно прилегают к легочным артериям, венам и ветвям бронхиального дерева. Лимфатические протоки содержат многочисленные клапаны, которые обеспечивают односторонний ток лимфы из легких в сторону ворот. Легочные лимфатические сосуды впадают в лимфатические узлы, расположенные вокруг бронхов и в средостении. Лимфатическая сосудистая система является элементом защитной системы организма. Лимфатические капилляры проходят в перибронхиальной соединительной ткани, по ним антигены и легочные лимфоциты могут уходить в лимфоузлы. Те же лимфатические капилляры проводят лимфоциты из крови в ткань легких и оттуда — в кровь.

Иннервация легочных сосудов (кровеносных и лимфатических) осуществляется вегетативными симпатическими волокнами через α - и β -адренорецепторы сосудов. Системные же сосудистые реакции реализуются через барорецепторы легочных артерий, представляющие собой рецепторы

растяжения, расположены главным образом в области основания легочных артерий и бифуркации легочного ствола. Функции этих рецепторов и рефлексы, возникающие при их возбуждении, в основном те же, что и у барорецепторов большого круга.

Так, повышение давления в легочных артериях приводит к рефлекторному снижению давления в большом круге, а уменьшение давления в легочных сосудах — к увеличению системного артериального давления. А при возбуждении барорецепторов каротидного синуса (повышение АД в большом круге) сопротивление легочных сосудов снижается, а при раздражении хеморецепторов каротидных телец в результате гипоксии легочные сосуды суживаются.

1.2. Рецепторы результата».

В качестве рецепторов результата выступает большое количество центральных и периферических хемо-, баро- и механорецепторов, в качестве организаторов дыхательного акта (вдох-выдох) и легочной экскурсии (множество дыхательных актов). Важную роль в иннервации и организации функционирования системы внешнего дыхания играют механорецепторы растяжения в трахее, бронхах и бронхиолах (афферентные волокна идут в составе блуждающего нерва) и рецепторы растяжения в дыхательной мускулатуре. Часть рецепторов имеют высокий порог возбуждения и генерируют импульсы на вдохе. Рецепторы с низким порогом возбуждения остаются активными и во время выдоха.

В регуляции внешнего дыхания важную роль играет система периферических и центральных хеморецепторов. Периферические хеморецепторы расположены в дуге аорты и каротидном синусе (бифуркация общей сонной артерии). Афферентные волокна от аорты в составе блуждающего нерва, от каротидного синуса в составе языкоглоточного нерва идут к дорсальной группе нейронов дыхательного центра (ДЦ). Эти рецепторы находятся в состоянии постоянного возбуждения. При снижении напряжения кислорода в крови их возбуждение инициирует увеличение только частоты дыхания. При повышении напряжения CO_2 или уменьшении рН крови (гиперкапническая стимуляция) растет и глубина, и частота дыхания. Периферические хеморецепторы ответственны за начальную быструю фазу реакции на повышение концентрации CO_2 в крови, затем подключаются центральные рецепторы.

Центральные (медуллярные) хеморецепторы — чувствительные зоны на переднебоковой поверхности продолговатого мозга. При повышении парциального давления CO_2 в крови, углекислота диффундирует через

гематоэнцефалический барьер и проникает в спинномозговую жидкость (барьер относительно непроницаем для ионов H^+ и HCO_3^-) Взаимодействие ее с водой приводит к образованию угольной кислоты с диссоциацией последней на ионы H^+ и HCO_3^- . Повышение концентрации ионов H^+ в спинномозговой жидкости стимулирует медуллярные хеморецепторы, а это, в свою очередь, стимулирует инспираторные и тормозит экспираторные нейроны дыхательного центра. Дыхание становится глубоким. Уменьшение концентрации ионов H^+ в спинномозговой жидкости наоборот приводит к торможению инспираторных и стимуляции экспираторных нейронов дыхательного центра.

1.3.«Обратная афферентация»

Соматические и вегетативные нервы (афферентные и эфферентные пути) шейных и грудных сегментов спинного мозга, нервные вегетативные сплетения, вагус (центральная архитектура — канал командной связи) организуют обратную афферентацию ФС. К отделу обратной афферентации можно также отнести местную эндокринную регуляцию легких. В легких здорового человека содержится от 1 до 7 млн. тучных клеток (ТК), количество которых при атопиях может возрасти во много раз. Их находят в разных местах: под базальной мембраной альвеол, по ходу кровеносных сосудов и желез, среди мышечных волокон, в межальвеолярных септах, в просвете бронхов и альвеол. По свойствам ТК близки к базофилам крови. В то же время базофилы и ТК — две самостоятельные линии клеток. Считают, что базофилы практически не покидают кровяное русло, не выходят в ткань и не превращаются в ТК. Они живут в крови значительно дольше других лейкоцитов, но не более 2—3 недель. Под влиянием стимула базофилы, как и ТК, выделяют гранулы с широким ассортиментом биологически активных продуктов (наиболее известен гистамин), включая медиаторы аллергии (образуют их из фосфолипидов своих мембран). ТК отличаются чрезвычайно высокой готовностью вмешиваться в аварийные реакции разного типа (секреторная дегрануляция). Ее вызывают прежде всего специфические вещества (аллергены), образующие комплексы с IgE (как в случае с бронхиальной астмой). У тучных клеток есть рецепторы, активно связывающиеся с IgE. Рецепторы к IgE есть и на других клетках, в том числе на лимфоцитах, эозинофилах и макрофагах. Но только ТК связывают IgE так, что он обратно с мембраны клетки в среду не возвращается. Надо заметить, что помимо специфического антигена, ТК переходят в активное состояние и под действием многих других стимулов (агонисты кальция, $\text{C}_3\alpha$, $\text{C}_5\alpha$,

РАФ, субстанция Р и др.). Обнаружено, что ТК больных атопиями начинают усиленно дегранулироваться и под действием других клеток, которые находятся в той же микросреде, что и ТК. Наиболее активны в этом плане цитокины, вырабатываемые Т-клетками, макрофагами, эозинофилами, нейтрофилами и тромбоцитами. Наконец нужно заметить, что ТК могут сами себя стимулировать. В качестве аутоstimулов выступают, например, такие продукты ТК, как РАФ или PGF₂. Надо заметить, что существуют не только стимуляторы, но и ингибиторы ТК. К последним можно отнести катехоламины (КА.) Они действуют через бета-адренорецепторы ТК. Тем же действием обладают другие агонисты бета-адренорецепторов (сальбутамол, фенотерол, изадрин и др.). В тканях стенок воздухопроводящих путей существует два типа гистаминовых рецепторов, которые условно обозначаются Н1 и Н2. Через возбуждение Н1 рецепторов гистамин вызывает спазм гладкой мускулатуры бронхов (основной симптом атопий, в частности БА), расширяет сосуды и повышает их проницаемость, раздражает нервные окончания, вызывает гипотонию, тахикардию и головную боль, обрывает вдох и затрудняет выдох. Помимо всего прочего, гистамин тормозит реакции замедленного типа (специфический иммунитет).

1.4.«Центральная архитектура».

Нейроны ЦНС дыхательного центра спинного и продолговатого мозга, варолиева моста, подкорковых структур, дыхательной зоны коры больших полушарий головного мозга (центральная архитектура). С определенным допущением к центральной архитектуре можно отнести автономную (местную) нервную систему (АНС) — оказывает сильное возбуждающее и ингибирующее влияние на гладкомышечный тонус воздухопроводящих путей. Ее нейроны высвобождают ацетилхолин, который является мощным стимулятором сокращения ГМК. Кроме того, они могут высвободить констрикторные пептиды, например, субстанцию Р (спазмирует бронхи), а также дилатационные пептиды, например, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), который соответственно расслабляет гладкомышечные волокна бронхов. Нейроны АНС образуют также локальные рефлекторные дуги. Раздражение нервных окончаний стенок воздухопроводящих путей, например вследствие повреждения эпителиальных клеток или высвобождения воспалительных медиаторов, может вызвать констрикцию (высвобождение субстанции Р) или дилатацию ГМВ (секреция ВИП). Дилатация осуществляется посредством повышения уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) под действием ВИП. По-видимому, нейроны АНС являются наиболее

сильным дилатационным фактором нервной регуляции, просвета воздухопроводящих путей.

Кроме АНС, диаметр просвета воздухопроводящих путей регулируют центральные механизмы. Так при вдохе наблюдается *бронходилатация*, обусловленная расслаблением гладкой мускулатуры вследствие симпатической α - и β -адреноиннервации. В конце выдоха бронхи сужаются, что связано с нарастающим влиянием блуждающих нервов. *Холинэргические* парасимпатические *мотонейроны* иннервируют воздухопроводящие пути через блуждающий нерв с синапсами на нейронах АНС, которые являются эффекторным звеном парасимпатической системы (на нейронах АНС оканчиваются волокна блуждающего нерва).

Дыхательный центр (ДЦ) — совокупность взаимно связанных нейронов ЦНС, обеспечивающих координацию ритмической деятельности дыхательных мышц и приспособление внешнего дыхания к изменяющимся условиям, как окружающей среды, так и изменениям внутри организма. В ДЦ выделяют:

А) дорсальную группу дыхательных нейронов продолговатого мозга, находящихся у ядра одиночного тракта (в основном инспираторные нейроны). Нисходящие пути идут в основном в составе солитарного тракта, заканчиваясь моносинаптическими контактами с мотонейронами диафрагмального нерва в передних рогах 3—6 шейных сегментов спинного мозга.

Б) вентральную группу дыхательных нейронов продолговатого мозга, находящихся в области обонятельного и ретроамбигуального ядер. Нисходящие пути идут к мотонейронам межреберных и брюшных мышц.

В вентральной же группе находятся также преганглионарные нейроны блуждающего нерва, которые обеспечивают изменение просвета дыхательных путей, синхронно с фазами дыхания. Максимум активности нейронов блуждающего нерва (повышение тонуса гладких мышц воздухоносных путей) наблюдается в конце выдоха, а минимум — в конце вдоха.

В зависимости от характера ритмической деятельности все дыхательные нейроны продолговатого мозга разделяются на:

1. «Полные» инспираторные и экспираторные — их возбуждение по времени точно совпадает с соответствующей фазой дыхания. «Полные» нейроны обеспечивают передачу возбуждения по нисходящим путям к мотонейронам дыхательных мышц.

2. «Ранние» инспираторные и экспираторные — короткая серия импульсов в начале вдоха или выдоха.

3.«Поздние» — залповая активность после начала инспирации или экспирации.

4.«Инспираторно-экспираторные» — начинают возбуждаться в фазу вдоха и остаются активными в начале выдоха.

5.«Экспираторно-инспираторные» — активность начинается во время выдоха и захватывает начало вдоха.

6.«Непрерывные» — работают без пауз, но с учащением импульсов во время вдоха или выдоха.

Различные виды дыхательных нейронов образуют микрокомплексы, которые и обеспечивают приспособительный автоматизм ДЦ. Типичный ритмообразующий комплекс состоит из 4 нейронов: «ранние» и «поздние» инспираторные и экспираторные. Возбуждене «раннего» инспираторного инициирует возбуждение «позднего» инспираторного → возбуждение «раннего» экспираторного → возбуждение «позднего» экспираторного → возбуждение «раннего» инспираторного и так далее. Эффективную работу микрокомплексов обеспечивает наличие возвратных связей: нейрон ритмообразующей группы, возбуждаясь, оказывает тормозное действие на предшествующий нейрон.

Пневмотаксический центр (ПТЦ) — еще одна структура регуляции функции внешнего дыхания, которая расположена в передней части варолиева моста. В отличие от нейронов продолговатого мозга, здесь один и тот же нейрон может менять характер своей деятельности. ПТЦ связан с ДЦ продолговатого мозга восходящими и нисходящими путями. Инспираторная часть ДЦ продолговатого мозга возбуждает нейроны ПТЦ, а те в свою очередь возбуждают экспираторные и тормозят инспираторные нейроны ДЦ продолговатого мозга. ПТЦ обеспечивает смену вдоха и выдоха, а переходные нейроны ПТЦ обеспечивают плавность этой смены. Кроме того, определенную роль в изменении дыхания могут играть *кора головного мозга*, ретикулярная формация, эндокринные железы, периферические и центральные проприо-, термо-, баро-, хемо-, а также масса других рецепторов по всему организму.

1.5.Полезный приспособительный результат.

Полезный приспособительный результат ФС заключается в сбалансированности и совокупности процессов, обеспечивающих физиологический газовый состав артериальной крови. ФС внешнего дыхания реализует следующие взаимосвязанные процессы: а) вентиляцию легких; б) диффузию газов через альвеолярно-капиллярные мембраны; в) кровоток в легких; г) интегрирующую регуляцию всех вышеназванных процессов. Главной задачей отдела внешнего дыхания является

обеспечение адекватного метаболическим потребностям организма газообмена с внешней средой. Основным регулируемым параметром при этом является *парциальное напряжение кислорода и двуокиси углерода* в артериальной крови. Помимо газообмена, ОВД у человека принимает участие в выполнении ряда задач других функциональных систем: коокоммуникативной (организация речи), гемодинамической, метаболической, выделительной и др.

Основную функцию ОВД можно условно разделить на три взаимосвязанных процесса:

1. Непрерывное обновление подготовленного воздуха в альвеолах, поддержание постоянства их газового состава.

2. Обеспечение непрерывного кровотока через альвеолярные капилляры в строгом соответствии с объемом их вентиляции.

3. Непрерывная диффузия газов через аэрогематическую мембрану по градиенту парциального давления.

В обеспечении первой части процесса принимают активное участие воздухоносные пути. Рассмотрим, прежде всего, их функции, заключающиеся не только в том, что они играют роль активного трубопровода, посредством которого происходит обмен газов с внешней средой. Они выполняют также ряд вспомогательных функций.

Слизистая оболочка респираторных отделов (эпителий, выстилающий дыхательные пути), бактерицидная слизь, реснитчатый эпителий, местные иммунные агенты организуют *первый барьер защиты* от многочисленных вредоносных воздействий воздушной среды, обеспечивая очищение, увлажнение, согревание и обеззараживание вдыхаемого воздуха.

1. *Механическая очистка воздуха (филтрация и мукоцилиарный клиренс).*

Филтрация воздуха в полости носа, осаждение ингалированных частиц на слизистой оболочке носа, носоглотки, гортани, трахеи, бронхов и мукоцилиарный клиренс слагается в основном из выработки слизистого секрета, захвата (активного осаждения) реснитчатым эпителием инородных частиц и последующего их передвижения вместе со слизью ресничками в проксимальном направлении (наружу), причем оба эти механизма взаимосвязаны и представляют собой единую функциональную систему. Реснитчатые клетки перемещают слизистую пленку, покрывающую эпителий, со скоростью около 6 мм/мин, вынося, подобно конвейеру, из дыхательных путей наружу частицы пыли, микроорганизмы, разрушенные клеточные элементы, обеспечивая тем самым непрерывную очистительную (дренажную) функцию воздухопроводящих путей.

2. Кондиционирование воздуха (обогревание, охлаждение, увлажнение).

Кондиционирование воздуха осуществляется в носу, носоглотке, гортани, трахее и крупных бронхах, прежде всего, за счет хорошо развитой сосудистой сети, которая обеспечивает интенсивный приток теплой артериальной крови, а за счет интенсивной секреции и испарения слизистого секрета осуществляется охлаждение и увлажнение поступающего воздуха.

3. Обеззараживание воздуха (эндоцитоз эпителиальных клеток, неспецифические защитные факторы секрета и клеточные иммунные барьеры).

Эндоцитоз эпителиальных клеток протекает за счет инвагинации плазматической мембраны, с образованием ямки, которая затем углубляется и замыкается, формируя внутриклеточную везикулу. Чтобы обеспечить слияние мембран и замыкание везикулы, избирательно работают сократительные элементы цитоскелета. В дальнейшем за счет введения в везикулу клеточных лизосомальных ферментов происходит лизис захваченного агента и его последующее переваривание с ликвидацией и везикулы.

Неспецифические антибактериальные и противовирусные факторы защиты трахеобронхиального секрета воздухоносных путей: лизоцим, лактоферрин, интерферон, пирогены, неспецифические ингибиторы, протеолитическая и антипротеолитическая система легких и др.

Лизоцим секретируют, помимо нейтрофилов и легочных макрофагов, серозные клетки бронхиальных желез. Антибактериальное действие лизоцима связано с его способностью, расщеплять гликозаминогликаны клеточной оболочки микробов, после чего они приобретают форму шара и становятся нежизнеспособными. Наиболее чувствительны к лизоциму грамположительные бактерии, грамотрицательные обычно резистентны к его действию. Лизоцим оказывает выраженное муколитическое действие.

Лактоферрин также секретируется клетками серозных желез слизистой оболочки бронхов. Бактерицидное его действие обусловлено способностью связывать железо, необходимое для жизнедеятельности бактерий. Недостаток лактоферрина предрасполагает к развитию хронического воспалительного процесса в бронхах. У больных с хроническим бронхитом (ХБ) отмечено выраженное снижение содержания лактоферрина в содержимом бронхов.

Интерферон — один из важнейших факторов неспецифической защиты органов дыхания от воздействия вирусов. Основными продуцентами интерферона являются макрофаги и лимфоциты.

Противовирусное действие интерферона связано с его способностью ограничивать размножение вирусов. Противои инфекционная активность интерферона выражается не только в подавлении зрелых вирусов, но и в угнетении abortивного цикла размножения вирусов.

Неспецифические ингибиторы вируса гриппа и других вирусов обнаружены в секрете дыхательных путей. По характеру действия на вирусы неспецифические ингибиторы подразделяются на нейтрализующие и антиагглютинирующие.

Имуноглобулин А, содержащийся в секреторной слизи, играет важную роль в защите дыхательного тракта. Он отличается от сывороточного иммуноглобулина А наличием секреторного компонента, который обеспечивает молекуле секреторного иммуноглобулина А устойчивость к действию протеаз. В бронхах имеются продуцирующие иммуноглобулины А плазматические клетки, концентрирующиеся вокруг бронхиальных желез. Защитное действие иммуноглобулина А проявляется его способностью препятствовать прилипанию бактерий к слизистым оболочкам, а также агглютинировать бактерии, нейтрализовать токсины и вирусы.

Клеточные иммунные барьеры воздухоносных путей представлены главным образом макрофагами, лимфоцитами и нейтрофилами.

Альвеолярные макрофаги — самая многочисленная популяция. В отличие от других макрофагов, они функционируют в среде с высоким содержанием кислорода, склонны к респираторному взрыву (усиление потребления кислорода) и генерации РМК под влиянием инфекции, лимфокинов и других стимулов. В то же время бактерицидная и другие функции макрофагов легких блокируются всевозможными агентами, попадающими в легкие в виде аэрозолей — оксидами кремния, железа, кадмия, бериллия, никеля и других металлов, частицами табачного дыма и угля. Многие из упомянутых оксидов, в первую очередь оксид кремния, встраиваются в мембраны лизосом макрофага, разрушая сначала лизосомы, а затем и клетку (провоцируют «самоубийство» клетки). Часть макрофагов долгое время остается в просвете дыхательных путей, несмотря на восходящие потоки слизи, работает на месте, в нишах реснитчатого эпителия. Они протягивают отростки в перибронхиальную ткань и могут даже разгружать туда материал, который они захватили из просвета бронхов, скажем, частицы угля или оксида кремния. Эти частицы затем захватываются макрофагами интерстиция и дают начало воспалению. Частицы могут, однако, попадать в интерстиций, в перибронхиальную ткань и через лимфу.

Лимфоциты принимают участие в отражении антигенной атаки, образуя интерстициальные лимфоидные инфильтраты, связанные с кровеносными сосудами. Лимфоциты расплынены в интерстиции, а определенная часть лимфоцитов находится в просвете альвеол и бронхов. В норме их не более 8—10%, причем около половины — Т- клетки. Лимфоидная ткань реагирует на антигенное влияние реакциями гуморального и клеточного иммунитета. Лимфоидный аппарат воздухоносных путей идеально приспособлен для отражения антигенной атаки. Контактируя с эпителием воздухоносных путей, несущим IgA, (здесь происходит его окончательная сборка), микробы фиксируются, и не проникают в легкие. Их фиксация бывает еще надежнее в присутствии *лизоцима*, который синтезируют легочные макрофаги и сам эпителий слизистых.

Лейкоциты (нейтрофилы) также входят в состав иммунных барьеров. Полиморфноядерные лейкоциты поступают в просвет альвеол и далее в дыхательные пути из крови.

Основной функцией воздухоносных путей, как указывалось выше, является доставка газов в альвеолы из внешней среды и наоборот, то есть обеспечение газообмена легочных альвеол с внешней средой. Реализация данной функции происходит за счет активной вентиляции легких (легочной экскурсии), организации активного дыхательного акта (вдох-выдох). Собственно альвеолярная вентиляция осуществляется за счет диффузии газов по градиенту парциальных давлений. В зоне от респираторных бронхов (от 17 генерации) до альвеолярных ходов, мешков и собственно альвеол конвекционного перемещения воздушного потока практически нет, вследствие резкого падения скорости конвекционного движения воздуха, за счет увеличения суммарной площади поперечного сечения воздухоносных путей (бронхов). Поэтому и нет в этой области аэродинамического сопротивления. Несмотря на то, что альвеолярная вентиляция (объем заменяемого воздуха в альвеоле за один дыхательный цикл) зависит от глубины и частоты дыхательных циклов, но в целом составляет не более 20% от его объема в альвеоле. Физиологический смысл этого заключается в следующем. Если бы атмосферный воздух поступал непосредственно в альвеолы, не смешиваясь с воздухом, уже содержащимся в альвеолах, то содержание O₂ и CO₂ в них претерпевало бы значительные колебания в соответствии с фазами дыхательного цикла, что существенно меняло и затрудняло условия газообмена между альвеолярным воздухом и кровью в легочных капиллярах (колебания градиента парциального давления). Однако этого

не происходит, так как вдыхаемый воздух смешивается с воздухом, содержащимся в легких, и градиент парциальных давлений газов сохраняет одонаправленность и стабильность, тем самым обеспечивая постоянный газообмен вне зависимости от фаз дыхания.

Важную роль в организации вентиляции альвеол играет их коллатеральная вентиляция. До 30—40% воздуха может поступать в альвеолы через поры Кона, бронхиолы Мартина (инспираторные бронхиолы одного сегмента соединены с терминальными бронхиолами другого) и через бронхиолоальвеолярные каналы Ламберта. Главной частью функции внешнего дыхания является газообмен между альвеолами и капиллярами. Диффузия газов осуществляется через легочную аэрогематическую мембрану (пленка сурфактанта, альвеолярный эпителий, базальные мембраны альвеолы и капилляра, эндотелий капилляра и слой капиллярной плазмы). Процесс диффузии описывается первым законом Фика: количество газа (МГ), проходящего через площадь за единицу времени прямо пропорционален градиенту давления (P1-P2) и площади мембраны (S) и обратно пропорционален толщине мембраны T: $МГ = K S (P1-P2) / T$, где K — коэффициент диффузии Крога, который зависит от природы газа.

Для CO₂ он больше в 25 раз, чем O₂. Кроме природы газа, градиента давления, объем диффузии зависит от качества (толщины) легочной мембраны (отек, склероз интерстициального пространства), а также площади легочной мембраны, то есть от площади контакта с кровью. Полное выравнивание парциальных давлений всех газообразных фракций (полная диффузия) происходит за 0,3—0,7с. Но площадь контакта с кровью не всегда идентична площади альвеолярной мембраны, так как перфузия (кровенаполнение) кровью легких не всегда стопроцентна. Так, в положении «стоя», верхушки легких снабжаются кровью на 25% меньше чем в положении «лежа». Таким образом, функциональная достаточность системы внешнего дыхания, его регуляция во многом определяется особенностями регуляции легочного кровотока.

Механизм дыхательного акта.

Акт вдоха (*инспирация*) осуществляется за счет возникновения отрицательной разности давлений между альвеолярным и атмосферным воздухом при вдохе. Давление в альвеолах снижается за счет увеличения объема грудной полости и, соответственно, легких, вследствие уплощения диафрагмы и подъема грудной клетки сокращением дыхательной мускулатуры. В результате нарастания отрицательности внутривнеплеврального давления легочная ткань следует за увеличивающейся

в размерах грудной полостью. Растяжение легочной ткани ведет к уменьшению легочного (альвеолярного) давления относительно атмосферного, и вследствие этого воздух засасывается в легкие.

Акт выдоха (в условиях покоя процесс пассивный) осуществляется за счет расслабления дыхательной мускулатуры и диафрагмы. Это обуславливает уменьшение объема грудной полости и легких в результате опускания грудной клетки под действием силы тяжести, а также за счет пассивного сокращения эластических структур легких, растянутых при вдохе. В итоге отрицательность внутриплеврального давления уменьшается, альвеолярное давление становится равным или выше атмосферного, и происходит *экспирация воздуха* (выдох).

В норме дыхание представлено равномерными дыхательными циклами «вдох-выдох» до 12—16 в минуту. При функциональной нагрузке и патологии соотношение циклов может меняться. Форсированный выдох, также как и вдох — процесс активный. Произвольное изменение объема грудной полости совершается дыхательной и дополнительной мускулатурой под управлением соматических нервов сегментов спинного мозга. *Альфа мотонейроны дыхательных мышц* не обладают способностью к автоматии. Поэтому для их активации приходит сигнал из вышележащих отделов ЦНС. Центральный аппарат регуляции дыхания — нервные образования спинного, продолговатого мозга и вышележащих отделов ЦНС.

Механизмы функциональной реализации обусловлены необходимостью осуществления постоянного дыхания предопределяет постоянную циклическую реализацию ФС внешнего дыхания. Считается, что непровольное дыхание обеспечивается автоматией дыхательного центра. Но если во внутренних органах (сердце, кишечник) автоматия является следствием свойств водителя ритма, то в системе внешнего дыхания автоматия ДЦ обусловлена циклической реализацией ФС с активным включением в этот процесс почти всех ее звеньев. Управление дыханием осуществляется по принципу обратной связи путем рефлекторных реакций, возникающих в результате возбуждения различного вида рецепторов. За счет потока афферентных импульсов от каротидных, аортальных и медуллярных хеморецепторов возбуждаются инспираторные нейроны ДЦ, которые разряжаются серией нервных импульсов (фаза вдоха). Респираторные нейроны могут возбуждаться также под влиянием импульсов коры больших полушарий (произвольное дыхание) и ретикулярной формации, активацию которой может вызывать почти все рефлекторное поле организма при разворачивании множества сложных

приспособительные реакций.

В условиях покоя основной задачей ДЦ (нейроны дорсального ядра) является возбуждение мотонейронов инспираторных мышц (диафрагма и, в меньшей степени, межреберных), реализующих акт спокойного вдоха. Прекращение возбуждения и их расслабление приводит к пассивной реализации акта выдоха. Возбужденные инспираторные нейроны ДЦ посылают сигнал к дыхательной мускулатуре вдоха, но одновременно их импульсация возбуждает и нейроны пневмотаксического центра (ПТЦ), которые возбуждают экспираторные нейроны ДЦ, а те, в свою очередь, тормозят инспираторные нейроны ДЦ.

Сам акт вдоха через возбуждение хеморецепторов и механорецепторов легких тоже ведет к торможению инспираторных и активации экспираторных нейронов ДЦ. Подобная сложная структура дыхательного акта с использованием нейронов ПТЦ позволяет, с одной стороны, повысить надежность автоматии дыхательного акта, а с другой, временная задержка выдоха (через ПТЦ) позволяет в полной мере провести акт вдоха и обеспечить плавность смены вдоха и выдоха. По мере возрастания частоты импульсации и увеличения количества возбужденных нейронов ДЦ возрастает количество активированных мотонейронов инспираторной мускулатуры. В результате этого вдох углубляется. Увеличение легочной экскурсии приводит к увеличению возбуждения рецепторов растяжения легочной ткани. Это, в свою очередь, возбуждает нейроны ПТЦ, которые тормозят возбуждение инспираторных нейронов, в результате чего вдох обрывается и наступает пассивный выдох.

Кроме произвольного акта дыхания в системе внешнего дыхания может формироваться произвольный управляемый акт дыхания. Смена вдоха на выдох при форсированном дыхании осуществляется при более активном участии ПТЦ и других отделов ЦНС. Возрастает также значение афферентной импульсации от различных механо- и хеморецепторов. В результате всего этого в акт вдоха могут подключаться вспомогательные мышцы, а в акте выдоха после фазы пассивного (эластического) выдоха следует фаза выдоха активного с включением дыхательной мускулатуры. Возбужденные экспираторные нейроны посылают нервные импульсы к мотонейронам мускулатуры выдоха. Таким образом, обобщенный **«дыхательный центр»**, благодаря многочисленным и непрерывным афферентным входам от различных интеро- и экстерорецепторов, формирует адекватные метаболическим потребностям организма режимы вентиляции посредством эфферентных влияний на дыхательную мускулатуру. Влияние на активность ДЦ может оказывать гуморальные

стимулы. Так, адреналин выделяющийся при активной мышечной работе или стрессе, вызывает сужение собственной артерии каротидного тельца. Снижение кровотока приводит к повышению импульсации от его рецепторов.

Для саморегуляции дыхания существует ряд рефлекторных механизмов:

1. *Рефлекс Геринга-Брейера* — при достижении легкими определенного критического объема возбуждаются механорецепторы (рецепторы растяжения легких в гладких мышцах трахеи и бронхов), что приводит к возбуждению экспираторных и торможению инспираторных нейронов ДЦ. Вследствие этого вдох сменяется выдохом. Таким образом, регулируется глубина и частота дыхания.

2. *Кашлевой рефлекс* — быстро адаптирующиеся механорецепторы воздухоносных путей, рецепторы слизистой оболочки трахеи и бронхов (ирритантные рецепторы) реагируют на резкие изменения объема легких, на механическое или химическое раздражение слизистой трахеи и бронхов (ощущение першения и жжения).

3. *Рефлекторная бронхоконстрикция* — J-рецепторы («юстакапиллярные») в интерстиции альвеол и дыхательных бронхов вблизи капилляров реагируют на повышение давления в малом круге кровообращения и увеличение объема интерстициальной жидкости в легких (застой крови в малом круге, отек легких, эмболия мелких сосудов). Они чувствительны также к никотину, гистамину, простагландинам. Возникновение частого и поверхностного дыхания (одышка), бронхоконстрикция.

4. *Рефлекс силы дыхания* — проприорецепторы дыхательных мышц (рецепторы растяжения: мышечные веретена и сухожильные рецепторы Гольджи). Их много в межреберных мышцах, мышцах живота (в диафрагме немного). Возбуждаются при растяжении и напряжении мышечных волокон. Импульсация от них идет к спинальным центрам (сегментарные проприцептивные рефлексы дыхательных мышц), что приводит к автоматической регуляции силы сокращений в зависимости от исходной длины и сопротивления, которое встречают мышцы при сокращении.

2. Функциональные показатели ФС и системные КПР

Функциональные показатели (легочные объемы и емкости), характеризующие внешнее дыхание, принято подразделять на статические и динамические. Вентиляция легких зависит от глубины дыхания (дыхательного объема) и частоты дыхательных движений. Оба этих

параметра могут варьировать в зависимости от потребностей организма. В покое дыхательный объем мал по сравнению с общим объемом воздуха в легких. Таким образом, человек может как вдохнуть, так и выдохнуть большой дополнительный объем воздуха. Однако даже при самом глубоком выдохе в альвеолах и бронхах легких остается некоторое количество воздуха. Для того чтобы количественно описать все эти взаимоотношения, общий легочной объем делят на несколько компонентов; при этом под емкостью понимают совокупность двух или более компонентов.

К статическим показателям относят:

— Дыхательный объем (ДО) — количество воздуха, которое человек вдыхает при спокойном дыхании ($N=500$ мл)

— Резервный объем вдоха (Ровд) — количество воздуха, которое человек может дополнительно вдохнуть после нормального вдоха.

— Резервный объем выдоха (Ровыд) — количество воздуха, которое человек может дополнительно выдохнуть после спокойного выдоха ($N=1500$ мл).

— Остаточный объем (ОО) — количество воздуха, остающееся в легких после максимального выдоха ($N=1200-1500$ мл).

— Емкость вдоха (ЕВ) — максимальное количество воздуха, которое можно вдохнуть после спокойного выдоха. $ЕВ=ДО+Ровд$.

— Функциональная остаточная емкость (ФОЕ) — количество воздуха, содержащееся в легких после спокойного выдоха. $ФОЕ=Ровыд+ОО$.

— Жизненная емкость легких (ЖЭЛ) — наибольшее количество воздуха, которое можно выдохнуть после максимального вдоха ($ЖЭЛ=ДО+Ровд+Ровыд$).

— Общая емкость легких (ОЕЛ) — количество воздуха, содержащееся в легких на высоте максимального вдоха. $ОЕЛ=ОО+ЖЭЛ$.

— Объем дыхательных путей (анатомическое «мертвое пространство») — объем воздухоносных путей, в которых не происходит газообмена ($N=120-150$ мл).

10. Суммарную скорость газопроницаемости аэрогематической мембраны характеризует диффузная способность легких (ДСЛ) — количество газа, проникающее через аэрогематическую мембрану за 1 мин при градиенте давления 1 мм. рт. ст. (N по кислороду = 25—30 мл/мин). С возрастом и патологии этот показатель уменьшается.

Наиболее употребимым из приведенных выше показателей является **ЖЭЛ**. Он является показателем подвижности легких и грудной клетки. Но, несмотря на название, этот показатель не отражает параметров дыхания в реальных (жизненных) условиях, так как даже при самых высоких

потребностях, предъявляемых организмом к дыхательной системе, глубина дыхания никогда не достигает максимального из возможных значений. С практической точки зрения нецелесообразно устанавливать «единую» норму для ЖЕЛ, т. к. эта величина зависит от ряда факторов, в частности от возраста, пола, размеров (рост и масса тела) и положения тела, степени тренированности.

Другим общеупотребимым показателем является **ФОЕ**, физиологический смысл которого состоит в том, что эта емкость показывает степень сглаживания колебаний концентраций O_2 и CO_2 , обусловленные различиями в их содержании во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе. ФОЕ в покое в несколько раз больше дыхательного объема, то есть изменения состава альвеолярного воздуха относительно невелики.

Следует сказать и несколько слов и «мертвом пространстве». Анатомическое «мертвое пространство» включает в себя носовую и ротовую полости, глотку, гортань, трахею, бронхи, бронхиолы. Его объем зависит от роста и положения тела. Приблизительно можно считать, что у сидящего человека он равен (в мл) удвоенной массе тела (в кг). Под функциональным «мертвым пространством» понимают и все те участки дыхательной системы, в которых не происходит газообмена. К функциональному мертвому пространству не только анатомическое пространство воздухоносных путей, но и также те альвеолы, которые вентилируются, но не перфузируются кровью. В здоровых легких количество подобных альвеол невелико, поэтому в норме объемы анатомического и функционального мертвого пространства практически одинаковы.

Для характеристики функции внешнего дыхания определяют еще ряд динамических показателей:

1. Частота дыхательных движений (ЧДД)
2. Минутный объем дыхания (МОД) — количество воздуха поступающего в легкие за 1 мин. $МОД = ДО \times ЧДД$
3. Альвеолярная минутная вентиляция (АВ) — показатель вентиляции альвеол.
 $АВ = (ДО - МП) \times ЧДД$
4. Максимальная вентиляция легких (Макс. ВЛ) — количество воздуха, которое можно вдохнуть и выдохнуть при максимальной глубине и частоте дыхания.
5. Резерв дыхания — разница между Макс. ВЛ и МОД.
6. Коэффициент легочной вентиляции (КВЛ) — часть воздуха, которая обменивается при каждом вдохе. $КВЛ = (ДО - МП) : ФОЕ$.

7. Коэффициент альвеолярной вентиляции—отношение АВ к легочному кровотоку.

В норме покое АВ: ЛК = 4:5 = 0,8л

Подводя итог морфофункциональному описанию функциональной системы внешнего дыхания, следует сказать, что ее полезным приспособительным результатом, необходимым для успешного выживания и обеспечивающим адаптивный эффект, ведущим фактором образования ФС и показателем ее деятельности являются: а) результаты метаболических реакций в тканях в виде оптимального контроля биологических параметров плазмы крови; б) изменение гомеостатических гидростатических осмотических и онкотических показателей внутренней среды организма (уровень кровяного давления, концентрации минеральных и органических веществ).

Компенсаторно-приспособительные реакции.

В функциональной системе дыхания в формировании КПР участвуют все четыре подсистемы, использующие для этого механизмы: а) внешнего дыхания, б) кровообращения, в) крови и г) ткани. Все они в той или иной степени реализуются при изменении газового состава крови, но доля каждого из них различается в зависимости от типа, степени и продолжительности гомеостатического сдвига. Основными показателями константного уровня газового состава внутренней среды являются PCO_2 , PO_2 , pH , а основным принципом регуляции — принцип саморегуляции: отклонение вышеуказанных гомеостатических параметров немедленно вызывает цепь процессов, направленных на их восстановление.

Компенсаторно-приспособительные реакции функциональной подсистемы внешнего дыхания — физиологический процесс управления легочной вентиляцией, направленный на обеспечение оптимального газового состава внутренней среды (крови) организма в постоянно меняющихся условиях его жизнедеятельности (полезный приспособительный результат). КПР системы внешнего дыхания инициируются двумя стимуляторами: PO_2 и PCO_2 . Их действие потенцируется за счет их нелинейного синергизма (суммарный эффект больше, чем при простом сложении влияния каждого из них). Регулируемыми параметрами ФС внешнего дыхания являются глубина и частота дыхания. Основной точкой приложения регуляторного усилия (исполнительные структуры ФС) являются дыхательная мускулатура и ГМК воздухопроводящих путей. Так, при развитии гипоксии немедленно или вскоре после ее начала возникают компенсаторно-приспособительные реакции в подсистеме внешнего дыхания. Эти реакции реализуются путем

включения ряда рефлекторных механизмов: а) углубление и учащение дыхания, б) увеличение пропускной способности воздухопроводящих путей (глотка, трахея, бронхи), в) мобилизации резервных альвеол, увеличение легочного кровотока, и г) повышение перфузионного давления в капиллярах легких и д) возрастание проницаемости альвеолокапиллярных мембран. Все они носят приспособительный характер и направлены на борьбу организма за кислород.

Инициировать КПР могут два принципиально противоположных состояния: *альвеолярная гиповентиляция* и *альвеолярная гипервентиляция*.

1. *Альвеолярная гиповентиляция* — состояние, при котором минутный объем альвеолярной вентиляции меньше газообменных потребностей организма (подъем в горы). При этом возникает гиперкапния, сопровождающаяся уменьшением парциального давления кислорода в крови (гипоксемия). КПР, возникающая при этом, будет приводить к увеличению легочной вентиляции.

Возрастает афферентная импульсация от хеморецепторов, под влиянием которой происходит возбуждение инспираторных нейронов дыхательного центра. При этом вдох начинается с возбуждения инспираторных нейронов дорсального ядра (как и при спокойном дыхании, когда вдох осуществляется с помощью основных дыхательных мышц). Эти нейроны в свою очередь более активно стимулируют инспираторные нейроны вентрального ядра, что обеспечивает вовлечение вспомогательных дыхательных мышц и усиление вдоха. Существенно то, что пока возбуждены инспираторные нейроны вентрального ядра, экспираторные нейроны заторможены, несмотря на поступление к ним импульсов от различных рецепторов. И только когда исчезает это торможение, экспираторные нейроны, возбуждаясь, посылают импульсы в спинной мозг к мотонейронам мышц выдоха, и совершается *активный* выдох. Таким образом, осуществляется форсированное дыхание (одышка). При форсированном (глубоком) дыхании к регуляции глубины и частоты дыхания подключаются рефлексы Геринга — Брейера с рецепторов растяжения легких (растяжение легочной ткани тормозит вдох, а уменьшение объема легких приведет к удлинению выдоха).

При выполнении мышечной работы в возбуждении инспираторных нейронов дыхательного центра большую роль играют импульсы от моторных центров вышележащих отделов ЦНС, а также от проприорецепторов сокращающихся мышц и суставов. Импульсация от хеморецепторов, реагирующих на уровень напряжения O_2 , CO_2 и pH крови, при мышечной нагрузке обеспечивает точность соответствия

увеличения вентиляции потребностям организма.

Глубокое дыхание сопровождается глубокими изменениями во всех звеньях функциональной подсистемы внешнего дыхания. Так, наблюдается суммарное увеличение диаметра и пропускной способности воздухопроводящих путей. За счет увеличения активной дыхательной поверхности увеличивается диффузия газов в легких. А рост парциального давления (P_{aO_2}) в альвеолах за счет гипервентиляции при одновременном снижении его в крови (увеличение потребления O_2 при росте функциональной активности) обуславливает существенное увеличение градиента диффузии газов (газообмен в легких). КПП подобного рода в подсистеме внешнего дыхания наиболее часто наблюдаются при мышечной работе. Резкий рост потребления O_2 для обеспечения энергией мышечного сокращения приводит к активации всех звеньев ФС дыхания. Причем активация за счет условных рефлексов может произойти заранее перед увеличением мышечной функциональной активности.

2. *Альвеолярная гипервентиляция* — состояние, характеризующееся избыточной легочной вентиляцией, превышающей метаболические потребности организма. При данной форме возникающая *гипокапния* может сопровождаться увеличением парциального напряжения O_2 в крови и незначительным повышением оксигенации гемоглобина. В этом случае КПП будет состоять в уменьшении легочной вентиляции за счет ослабления афферентной импульсации от хеморецепторов (прежде всего, центральных и рецепторов каротидных зон) и снижения возбудимости дыхательного центра. Чувствительность последнего к CO_2 не постоянна и может существенно меняться. Так во время сна и у ныряльщиков после тренировок чувствительность ДЦ к CO_2 снижается. Влияние изменения парциального давления O_2 (P_{O_2}) на дыхание также велико, но чувствительность ДЦ к пониженному P_{O_2} более низкая, чем увеличению P_{CO_2} .

Кроме увеличения или уменьшения легочной вентиляции, другим механизмом формирующихся КПП в функциональной подсистеме внешнего дыхания являются регуляторные рефлексы сосудистого русла легких. Местная компенсаторно-приспособительная регуляция кровотока проявляется в том, что открытие капилляра зависит от функции легочной альвеолы. Если она вентилируется, то капилляр открыт и наоборот. При снижении в ней парциального давления O_2 или повышении парциального давления CO_2 возникает местное сужение сосудов легких, по всей вероятности как мелких прекапилляров, так и посткапилляров. Благодаря этому механизму кровотоков в отдельных участках легких регулируется

в соответствии с вентиляцией этих участков, кровотоков в хорошо вентилируемых участках повышается за счет снижения перфузии в плохо вентилируемых областях, У человека подобные механизмы начинают действовать при падении насыщения артериальной крови кислородом ниже 80%.

Для компенсаторно-приспособительной регуляции сосудистого русла легких используются барорефлексы с легочных и сонных артерий (повышение в них давления приводит к снижению давления в легочных сосудах), а рефлекс хеморецепторов каротидного синуса легочные сосуды суживает.

3. Основные патологические состояния и саногенетические реакции.

Недостаточность внешнего дыхания (НВД) — патологическое состояние, развивающееся вследствие нарушения функции подсистемы внешнего дыхания, при котором не обеспечивается нормальный газовый состав артериальной крови. Функциональные расстройства подсистемы внешнего дыхания могут возникать по причинам внешним, у практически здорового человека при изменении газового состава вдыхаемого воздуха, например, снижение атмосферного давления, уменьшение парциального давления кислорода на фоне увеличения парциального давления углекислого газа (экзогенная респираторная гипоксия).

Но развитие респираторной гипоксии (гипероксии) и гиперкапнии (гипокапнии) может быть обусловлено и внутренними патогенетическими механизмами:

- «полом» и нарушением реактивности «дыхательного центра»
- повреждением афферентных и эфферентных каналов регуляции системы дыхания
- патологией дыхательной мускулатуры
- нарушение целостности и подвижности грудной клетки, плевры и плевральной полости, нарушение целостности и эластичности легочной ткани.
- повреждение и нарушение функций воздухоносных путей (проведение и обработка воздушного потока)
- нарушение диффузных свойств аэрогематической (альвеолокапиллярной) легочной мембраны
- нарушение капиллярного легочного кровотока

Соответственно все эти факторы можно объединить в следующие типовые нарушения:

- 1.Нарушение альвеолярной вентиляции:
 - а) альвеолярная гиповентиляция
 - б) альвеолярная гипервентиляция
- 2.Нарушение перфузии легких кровью
- 3.Нарушение вентиляционно-перфузионных отношений
- 4.Нарушение диффузионной способности легких
- 5.Смешанные формы

Различают острую, подострую и хроническую недостаточность внешнего дыхания, которые отличаются клинически и по темпам их развития. Острая недостаточность развивается в течение минут, часов (приступ бронхиальной астмы). Подострая недостаточность — в течение суток (гидроторакс), а хроническая недостаточность развивается месяцы и годы (эмфизема, фиброз легких). Степень выраженности НВД оценивают по артериальной гипоксемии, патогенетической основой которой является респираторная (экзогенная и эндогенная) гипоксия.

При острой НВД развивающихся КПП может быть вполне достаточно для компенсации сдвигов гомеостатических параметров (см. выше). Саногенетические реакции в системе внешнего дыхания развиваются вследствие несостоятельности физиологических КПП, их неспособности компенсировать изменения гомеостаза. Как правило, развитие саногенетических механизмов системы внешнего дыхания наблюдается при подострой и хронической форме НВД. Если СГР собственно самой подсистемы внешнего дыхания адекватны и состоятельны, то это позволяет компенсировать НВД без возникновения гипоксемии (1 функциональный класс НВД). Если мощности СГР ФС внешнего дыхания не хватает, то включаются сначала КПП, а в дальнейшем и СГР других подсистем (транспорт газов кровью, тканевое дыхание). Несмотря на наличие в органах дыхания сложной многокомпонентной системы защиты от вредных воздействий внешней среды, при тех или иных условиях она оказывается не эффективной, и многие элементы специфической и не специфической защиты той же системы начинают играть ключевую роль в патогенезе заболеваний системы внешнего дыхания.

1. Нарушение альвеолярной вентиляции

Нарушение альвеолярной вентиляции может проявляться двумя противоположными явлениями: а) альвеолярная гиповентиляция; б) альвеолярная гипервентиляция. В основе развития вентиляционных нарушений лежат два механизма: а) нарушение регуляции системы внешнего дыхания; б) нарушение биомеханики дыхания.

1.1.Нарушение регуляции системы внешнего дыхания относится,

в большей степени, к расстройствам центральной регуляции, возникающим в основном вследствие нарушений в системах рецепции и функции дыхательного центра.

1.1.1. Дефицит или избыток возбуждающей афферентации может возникать при снижении тонуса ретикулярной формации ствола мозга и повышении порога возбудимости хемо-, баро- и механорецепторов, например, вследствие наркотического отравления. Избыток возбуждающей афферентации, как указывалось выше, может быть следствием генерализованного возбуждения ЦНС, неврозов органического и воспалительного поражения ЦНС, нарушения кровообращения и т. д.

1.1.2. Избыток тормозной афферентации приводит к угнетению ритмической активности «дыхательного центра». Это явление может наблюдаться при перевозбуждении некоторых хемо — и механорецепторов слизистых оболочек дыхательных путей, вызывающих запредельное торможение «дыхательного центра».

1.1.3. Прерывание нервных путей эфферентной связи центра с дыхательными мышцами также может быть следствием охранительного торможения и рефлекторной интерорецепции. Это может быть одной из причин нарушения СВД. Кроме того, в нарушении функции дыхания может иметь значение и расстройство нервно-мышечной проводимости при миопатиях дыхательной мускулатуры различного генеза.

1.1.4. Поражение нейронов дыхательного центра, непосредственно возникающее при органических заболеваниях ЦНС, может иметь существенное значение в расстройствах регуляции дыхания. Грубые нарушения дыхательного ритмогенеза возникают при отеке мозга, интоксикациях, тяжелой гипоксии, шоке и коматозных состояниях.

Саногенетические механизмы, наблюдаемые при этих расстройствах, прежде всего зависят от направленности дыхательных нарушений (гипо или гиперфункция). Они призваны демпфировать их через управляемое снижение или повышение активности «дыхательного центра» посредством охранительного торможения или активации рефлекторной интерорецепции. Кроме того, в случаях повреждения нейронов центрального управления, афферентных и эфферентных путей центральной рецепции могут быть использованы и иные нервнорефлекторные пути обмена информации и вегетативные центры, входящие в норму в другие функциональные системы.

Нарушение регуляции системы внешнего дыхания, чаще всего лежит в основе альвеолярной гипервентиляции — типовой формы нарушения СВД, характеризующейся избыточной легочной вентиляцией,

превышающей метаболические потребности организма. При данной форме возникающая *гипокапния* может сопровождаться увеличением парциального напряжения O₂ в крови и незначительным повышением оксигенации гемоглобина. Альвеолярная гипервентиляция, нейрогенная в большинстве случаев по своему происхождению, развивается при чрезмерной стимуляции дыхательного центра посредством поступающей к нему афферентных влияний вследствие различных по происхождению повреждений нервных структур (эмоции, невроз, интоксикации, опухоль, воспаление или травма мозга, перевозбуждение рецепторного поля, патологические рефлексy). Гипервентиляция может приводить к серьезным повреждениям в организме: нарушение электролитного баланса (гипокальциемия, гипернатриемия, гипокалиемия), как следствие мышечный тетанус, эмоциональные и сенсорные расстройства, нарушение системной гемодинамики (гипотензия) и регионарного кровообращения (спазм сосудов мозга и миокарда). Саногенетические механизмы, наблюдаемые при этом, прежде всего призваны демпфировать функциональные нарушения через управляемое снижение поступления воздушной смеси в альвеолы. Это достигается через: а) генерацию управляемого бронхоспазма; б) перераспределение дыхательных объемов; в) снижение количества функционирующих альвеол и капилляров; г) снижение эффективности дыхательного акта (при высокой частоте дыхания уменьшение глубины вдоха); и д) снижение активности дыхательного центра.

2.Нарушение биомеханики вентиляционного процесса.

Оно чаще всего проявляется в виде *альвеолярной гиповентиляции*. Более 80% патологии системы внешнего дыхания связаны с тем или иным вариантом отечно-воспалительного процесса воздухопроводящих путей и легочных мембран, сопровождающегося деструкцией, фиброзом или склерозированием функциональной ткани. Эти изменения приводят к нарушению биомеханических свойств СВД: преимущественно ухудшается воздушная проводимость (хронический ринит, хронический обструктивный бронхит), снижаются эластические свойства легочной ткани (эмфизема легких, пневмосклероз), снижение диффузных свойств легких (хроническая пневмония, фиброз, склероз). Соответственно указанным биомеханическим нарушениям принято выделять обструктивный и реструктивный их тип.

2.1.Обструктивный тип характеризуется уменьшением проходимости воздухоносных путей за счет возрастания резистивного сопротивления воздушному потоку.

Причинами нарушения проводимости дыхательных путей могут быть:

1. Закупорки (аспирации) их инородным предметом, пищей, рвотными массами, слизью, экссудатом, гипертрофическим либо стенозирующим процессом, опухолями, повышением трансмурального давления или выраженным отеком.

2. Спазма гладкомышечных элементов гортани, бронхов, бронхиол, альвеолярных ходов. Спазм может быть результатом повышенной чувствительности гладкомышечных элементов к местным нервно-рефлекторным влияниям, например вследствие хронического воспаления бронхиальной стенки или повреждением афферентно-эфферентного звена нервной регуляции СВД. В этом случае нервная импульсация на ГМ ВП становится неадекватной в связи с периферическим неврозом, невритом любой этиологии. В некоторых случаях спазм может быть следствием поражения центрального механизма регуляции дыхательного ритмогенеза (наличием патологического очага импульсации в центре).

Аспирация и спазм приводят к нарушению функционирования системы *мукоцилиарного клиренса и дренажа*. Кроме нарушения дренажной функции при повреждении более глуболежащих слоев стенки воздухопроводящих путей и прежде всего при захвате патогенным процессом их гладкомышечной мускулатуры, нарушается нормальная моторика воздухопроводящих путей: возникают участки спазмированных бронхов, чередующиеся с расслабленными участками.

Саногенетические механизмы в этой ситуации вынуждают к экстренному освобождению воздухоносных путей, восполнению дренажной и моторной функции путем перераспределения функциональных ролей и включения в состав эффекторной системы элементов, ранее в нее не входивших. Данные саногенетические феномены издавна известны как *чихание и кашель*. То, что данные реакции являются по своей природе саногенетическими, не вызывает сомнения, так как участие дыхательной поперечно-полосатой мускулатуры и голосовой щели в выполнении экстренной дренажной функции в норме для организма не характерно.

Чаще всего бронхиальная обструкция развивается в связи с реактивной гиперплазией эпителия и слизистых желез, воспалительным отеком и инфильтрацией бронхиальной стенки, с ее фиброзными стенозирующими и облитерирующими изменениями. Поэтому воспалительные явления в воздухоносных путях — это сочетание обтурации бронхов избытком вязкого воспалительного секрета

с бронхоспазмом (вследствие сокращения гладкой мускулатуры ВП в ответ на воздействие медиаторов воспаления и нейромедиаторов вегетативной НС), а также реактивным экспираторным коллапсом стенок трахеи и бронхов. Именно этот патогенетический комплекс в 80% случаев является причиной обтурационной гиповентиляции.

Отсюда следует, что все саногенетические реакции, направленные против воспаления на клеточно-тканевом уровне, которые были описаны в первой части учебника, будут одновременно направлены и против обструкции воздухоносных путей. Помимо этого следует учесть **собственные СГМ слизистой бронхов** направленные на ликвидацию бронхоспазма: а) выработка ПГ12 (естественный бронходилататор); б) способность слизистой бронхов быстро разрушать естественные бронхоконстрикторы типа ПГД2, F2a, SRS-A, вещество P и др.

Из **системных реакций, противостоящих бронхоспазму**, можно отметить выделение нейронами НАНХ—системы нейромедиатора ВИП — наиболее сильного (из нейромедиаторов) естественного бронходилататора. Обструктивная гиповентиляция приводит к изменению биомеханики дыхания, в частности увеличению статических легочных объемов. Обструкция воздухопроводящих путей из-за интерстициального отека стенки, сокращения гладких мышц и воспалительной клеточной инфильтрации замедляет опустошение альвеол, увеличивает ОО и ведет к перерастяжению легких. Показатель отношения ООЛ к общей емкости (ОЕЛ) увеличивается. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) обычно уменьшается, а дыхательный объем (ДО) смещен в сторону резервного объема вдоха. Отмечается также снижение динамических объемов легких: объем форсированного выдоха (феномен экспираторной компрессии) и объем максимальной вентиляции.

Увеличение сопротивления воздухоносных путей и снижение движущего давления способствуют перемещению точки равного давления в сторону дистальных бронхов, не содержащих хрящ. Развивается динамическая компрессия, приводящая к задержке воздуха в альвеолах. Увеличение ОО (вследствие утраты эластической отдачи) «оккупирует» часть площади ЖЕЛ, следовательно, ФОЕ и ОЕЛ увеличиваются.

У пациентов с ограничениями воздушного потока работа дыхания и дыхательной мускулатуры увеличивается независимо от конкретных причин. Данная **саногенетическая реакция** обеспечивается следующим механизмом. Недостаточное время выдоха и увеличенное сопротивление ВП приводят к росту конечного экспираторного объема легких. Его увеличение приводит к росту афферентной импульсации с легочных

механорецепторов, что вызывает вовлечение в акт выдоха дополнительных мышц, таких как грудино-ключично-сосцевидные и трапециевидные. Усиление деятельности, вовлеченной в дыхательный акт мускулатуры, вследствие возбуждения обобщенного дыхательного центра благодаря многочисленным и непрерывным афферентным входам от различных интеро-экстерорецепторов (хеморецепторы каротидного синуса), формирует адекватные метаболическим потребностям организма режимы вентиляции (увеличение частоты и глубины дыхания).

Одним из **саногенетических механизмов**, возникающих при обструкции, является перераспределение функциональной нагрузки на интактные звенья функциональной системы (верхние отделы легких).

При увеличении аэродинамического сопротивления за счет повышенной турбулентности воздушной среды (увеличение скорости движения воздуха — форсированное дыхание) человек непроизвольно переходит на ротовое дыхание (СГР), которое на 30—40% снижает общее аэродинамическое сопротивление.

2.2. Рестриктивный тип нарушения СВД характеризуется ограничением расправления ткани легких и возникает вследствие фиброзно-склеротического процесса, пенетрирующего рост опухолей и кист. Большое значение в возникновении рестриктивных расстройств имеет дефицит сурфактанта-антиателектатического фактора вследствие повреждающего действия различных факторов внешней и внутренней среды: газообразные яды, токсины, микробы, вирусы, ионизирующая радиация и т. д. Рестриктивные расстройства могут возникать по причинам внелегочного происхождения: а) ограничение движений грудной клетки (плевральный выпот, гемо- и пневмоторакс, повреждение скелета или дыхательной мускулатуры и ее сдавление); б) патологические рефлексы с рецепторов легких, плевры и грудной клетки; в) поражение центрального механизма регуляции дыхательного ритмогенеза. Для нарушений рестриктивного типа характерно уменьшение ООЛ, ЖЕЛ, а также других легочных объемов и емкостей. Помимо этого, потеря легкими эластической отдачи уменьшает движущее давление экспираторного потока от альвеол к ротовой полости. Силы, растягивающие ВП, уменьшаются, что способствует их спадению. Эти эффекты преобладают у больных эмфиземой.

Необходимо подчеркнуть, что нет четкой границы между обструктивным и рестриктивным типом, так как изолированные варианты встречаются крайне редко, чаще всего они наблюдаются смешанная форма с преобладанием того или иного типа. Поэтому те **саногенетические**

механизмы, которые наблюдаются при обструктивной форме альвеолярной гиповентиляции, характерны и при ее рестриктивной форме.

3. Нарушение перфузии легких.

Нарушение легочного кровотока возникает, чаще всего, при состояниях гипер- и гипотензии малого круга кровообращения. Различают две формы *легочной гипертензии*: а) прекапиллярную и б) посткапиллярную.

3.1. Прекапиллярная форма легочной гипертензии характеризуется повышением сопротивления в мелких легочных сосудах или капиллярах и развивается при спазме артериол (рефлекс баро-, и хеморецепторов сосудистого русла, гипобарическая гипоксия), сдавлении, облитерации и обтурации капилляров (повышение внутригрудного давления, опухоль, эмбол).

3.2. Посткапиллярная форма легочной гипертензии обусловлена уменьшением оттока по системе легочных вен и развивается при сдавливании легочных вен опухолью, спайками, при митральном стенозе, кардиосклерозе, гипертонической болезни (левожелудочковая недостаточность).

3.3. Легочная гипотензия развивается при гиповолемии, возникающей при коллапсе, шоковых состояниях, при пороках сердца со сбросом крови справа налево.

Саногенетические реакции, формирующиеся при этом — это, прежде всего, местные механизмы капиллярной дилатации, подключение резервного капиллярного русла, активация легочного коллатерального кровообращения как артериального, так и венозного отдела, использование эмбриональных сосудов. Регуляция сосудистого обеспечения диффузионного процесса осуществляется постоянно симпатической системой с явным преобладанием в относительном покое дилатационных влияний. Именно поэтому гидростатическое давление крови в легочных капиллярах низкое, и в них не происходит процесс фильтрации и реабсорбции жидкости. При увеличении давления в малом круге может начаться процесс фильтрации, который вызывает отек легкого. Для предотвращения этого существует ряд рефлекторных механизмов. Рефлексы Китаева (повышение давления в легочных венах приводит к дилатации сосудов большого круга), Гауэра-Генри (при растяжении левого предсердия снижается выделение из задней доли гипофиза вазопрессина и повышению диуреза), одновременно возникает спазм легочных артерий, приводящий к снижению давления в легочных

капиллярах (рефлекс Парина).

4.Нарушение вентиляционно-перфузионных отношений.

Эффективность СВД во многом определяется соответствием (адекватностью) легочной вентиляции и легочной гемодинамики. Эта адекватность обеспечивается, как указывалось выше, главным образом местными (внутрилегочными) механизмами ауторегуляции и, в частности, с помощью вазо-бронхомоторных реакций на изменение газового состава альвеолярного воздуха. В определенных физиологических условиях может наблюдаться определенное их несоответствие (интенсивная мышечная работа, состояние невесомости), но значительное нарушение соотношения вентиляция/кровоток может быть признаком патологического состояния. Так, уменьшение этого соотношения может наблюдаться при снижении локальной эластичности легочной ткани, локальном параличе дыхательной мускулатуры, деформации плевральной полости и грудной клетки. Увеличение показателя вентиляционно-перфузионного соотношения происходит при локальной закупорке (стенозе) сосудов легочной артерии.

Саногенетические механизмы, нацеленные на купирование данного вида нарушения основаны на вышеописанных реакциях, направленных на увеличение легочной вентиляции и снижение легочной перфузии (см. соответствующие разделы).

3.1.Нарушение диффузии газов и нарастание сопротивления диффузии газов может наблюдаться при изменении качества и толщины аэрогематической мембраны (фиброз и склероз альвеолы, эндотелиоз и коллагеноз капилляра, недостаток сурфактанта, интерстициальный отек).

Саногенетические реакции при этом виде патологии прежде всего направлены на повышение проницаемости оставшейся на поврежденной части аэрогематической мембраны и использование для диффузии газов других отделов альвеолярно-бронхиального аппарата легких (стенки бронхиол бронхов). Кроме того, наблюдается увеличение контактной площади диффузии путем принудительного расправления и растяжения альвеолярной стенки и ходов. Активация секреции сурфактанта также приводит к расправлению альвеол.

В итоге рассмотрения нарушений в системе внешнего дыхания следует сказать, что в большинстве случаев наблюдается смешанный вариант патологии с преобладанием в разные периоды развития патологического процесса той или иной формы. И, следовательно, при этом также наблюдаются смешанные формы компенсаторно-приспособительных и саногенетических реакций. Следует сказать, что саногенетические механизмы, так же, как и компенсаторные, имеют определенный предел

функциональных резервов, в связи с чем высокая интенсивность КПР и СГР может привести к истощению механизмов их формирующих. Так, например, постоянно высокая секреция сурфактанта может истощить его синтез и часть альвеол (мелких), вследствие этого спадется (ателектаз). Состояние эффективной адаптации к гипоксии может привести к спадению альвеол и выключению их из дыхания.

II. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ПОДСИСТЕМА ТРАНСПОРТА ГАЗОВ КРОВЬЮ

1. Морфофункциональное строение и основные функции.

ФС транспорта газов кровью, как указывалось выше, объединяет в себе следующие процессы: а) перенос кислорода кровью из легочных капилляров к клеткам тканей; б) транспорт углекислоты от тканей к легочным капиллярам; в) диффузию кислорода из капилляров в межклеточное пространство; г) диффузию углекислоты из межклеточного пространства в капилляры. В морфологическом отношении систему транспорта газов кровью традиционно подразделяют на: а) сердечно-сосудистую систему; б) систему собственно крови (плазма и эритроциты), кроветворные органы и кровяные депо.

1.1. «Исполнительные структуры».

Исполнительные структуры этого отдела функциональной системы дыхания составляют: легочные капилляры (венозные и артериальные), кровеносные сосуды малого круга кровообращения (система легочной артерии и вен), сердце, кровеносные сосуды большого круга кровообращения (аорта, магистральные сосуды, артериолы и вены, артериальные и венозные капилляры, артериовенозные шунты). О строении и функционировании легочных капилляров и легочного кровообращения подробно говорилось при описании системы внешнего дыхания, а строение сердечно-сосудистой системы (особенно большого круга кровообращения) будет подробно исследоваться в главе, посвященной ФС организации внутренней среды, поэтому здесь лишь остановимся на ряде особенностей малого круга кровообращения.

В среднем в малом круге кровообращения может накапливаться (депонироваться) 500—1500 мл. крови за счет его венозного отдела. Давление в малом круге за счет низкого периферического сопротивления невелико: правый желудочек — 30, легочная артерия — 20, легочные капилляры — 6 мм. рт. ст. В малом круге кровообращения кровь начинает свое движение с легочной артерии (эластический тип артерии), аккумулирующей ударную энергию сердца и обеспечивающая этим

непрерывный кровоток. Средние артерии (мышечно-эластический тип) формируют тонус (упругость) всего малого круга. Легочные артериолы (гладкомышечный тип) регулируют кровоток в тканях легких. Легочные капилляры принимают участие в диффузии газов, а легочные вены (мелкие, средние и крупные) принимают участие в регулировании кровенаполнения легких. Система крови будет подробно описана в главе, посвященной функциональной системе организации внутренней среды, поэтому мы здесь лишь укажем наиболее существенные анатомо-физиологические особенности, относящиеся именно к транспорту газов кровью.

Интенсивность газообмена в легких, так же как и в тканях, определяется, в основном, следующими факторами: а) физической природой газа, б) состоянием мембран, в) площадью диффузии, г) расстоянием диффузии и д) градиентом парциального давления газа. Движущей силой перехода (диффузии) газа из среды в среду является градиент парциального давления газа. При приходе в легкие крови, обогащенной углекислотой и с низким содержанием кислорода, возникают градиенты парциальных давлений углекислого газа и кислорода между кровью и альвеолой. В легочных альвеолах содержанием кислорода больше, а углекислого газа меньше, чем в плазме крови. Это обуславливает их диффузию из крови в альвеолы углекислого газа и из альвеол в кровь кислорода. В тканях градиенты парциальных давлений углекислого газа и кислорода имеют противоположную направленность, и процесс диффузии происходит в обратном направлении.

Газы, поступившие в кровь в результате их диффузии и в легочные, и тканевые капилляры, находятся в крови в двух состояниях: в виде физически растворенного газа (кислород-3мл/л, углекислый газ- 25мл/л) и в химически связанном состоянии (кислород-200мл/л, углекислый газ-45мл/л). Кроме того, углекислый газ химически связан в крови в виде бикарбонатов (бикарбонаты плазмы-340мл/л, бикарбонаты эритроцитов-170мл/л). Количество растворенного газа зависит от физических свойства газа (CO_2 растворяется лучше чем O_2), природы растворителя (свойства плазмы крови) и прямо пропорционально его парциальному давлению (закон Генри-Дальтона). Растворимость газов зависит также от температуры (при ее повышении — растворимость падает), но в условиях организма (постоянство температуры внутренней среды) этот фактор большой роли не играет.

Переносу дыхательных газов кроме диффузии также способствует конвекция цитоплазмы в эритроците, конвекция плазмы и интерстициальной жидкости. Стадия физического растворения газов

в плазме крови является обязательной транзиторной (переходной) стадией. Только из растворенного состояния газы могут диффундировать через мембраны сосудов, клеток (в том числе и эритроцитов) и в легких, и в тканях. Поступающий в кровь в результате диффузии из легочных альвеол кислород вначале растворяется в плазме крови. В последующем по тому же градиенту парциального давления он диффундирует через мембрану эритроцита, вначале растворяясь в его цитоплазме. В дальнейшем кислород связывается с гемоглобином, образуя оксигемоглобин (HbO₂).

Основная масса кислорода в крови связана с гемоглобином, который находится в эритроцитах. Основные анатомо-физиологические характеристики эритроцита были описаны в главе, посвященной функциональной системе организации внутренней среды. Гемоглобин — белок, представляющий собой тетрамер (4 субъединицы) и состоящий из двух цепей глобина типа альфа и двух цепей другого типа (бета, гамма или сигма), соединенных с четырьмя молекулами гема. Гем — это молекула протопорфирина, связанная с атомом железа. Каждый тетрамер гемоглобина может обратимо связывать и транспортировать не более четырех молекул кислорода. Один грамм Hb может перенести 1,34 мл кислорода. Зная общее количество гемоглобина в крови, можно подсчитать кислородную емкость крови (КЕК). Степень насыщения и отдачи газов гемоглобином зависит от температуры, концентрации водородных ионов, парциальных давлений других газов, концентрации продуктов окисления глюкозы в эритроците (2,3-дифосфоглицерат), но в основном количество газа, связанного с гемоглобином, обусловлено его парциальным давлением в крови.

При приходе обогащенной оксигемоглобином крови в ткани и появлении градиента парциального давления кислорода в ее сторону растворенный в плазме кислород начинает диффундировать из крови. В результате этого парциальное давление кислорода в крови падает, и непрочное соединение оксигемоглобин легко распадается. В тканевых капиллярах гемоглобин отдает 40—60% связанного в легких кислорода. Интенсивность ассоциации (соединения) и диссоциации оксигемоглобина зависит от парциального давления кислорода, но не прямо пропорционально, а в виде S —образной кривой насыщения. В начале связывания кислорода с Hb (нижняя часть S-образной кривой) этот процесс протекает тем активнее, чем большее количество молекул O₂ вступает в соединение (явление аутокатализа). Так при PO₂=10мм. рт. ст. гемоглобина переходит в оксигемоглобин 10%, при PO₂=20мм. рт. ст.- 30%

Hb, а при $PO_2=40$ мм. рт. ст. — уже 80% Hb переходит HbO₂. При $PO_2=100$ мм. рт. ст. 100% Hb перейдет в HbO₂, и дальнейшее повышение парциального давления кислорода к увеличению образования оксигемоглобина не приведет (верхняя часть S-образной кривой) — кривая насыщения. Подобный вид кривой ассоциации Hb с кислородом показывает способность Hb активно захватывать O₂, а в тканях его легко отдавать. Даже небольшое снижение парциального давления кислорода, которое наблюдается при увеличении уровня функционирования в ткани, например, ниже 40 мм. рт. ст., приводит к резкому увеличению скорости диссоциации HbO₂ и значительному увеличению поступления кислорода в работающие клетки.

Степень насыщения и отдачи газов гемоглобином, как уже говорилось выше, зависит также от концентрации водородных ионов. Так, при снижении pH, кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигается вправо, то есть наблюдается повышенный его распад и увеличение количества O₂, поступающего в ткани, но уменьшение HbO₂ в легких. Сдвигу кривой диссоциации вправо способствует также увеличение в эритроците концентрации продуктов окисления глюкозы, в частности, 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ). При увеличении pH крови кривая сдвигается влево, то есть связывание кислорода с Hb в легких увеличивается, а отдача кислорода уменьшается. Точно так же распад оксигемоглобина замедляется при понижении температуры, а ее рост в тканях (интенсивное функционирование клеток) ускоряет этот процесс.

На степень насыщения и отдачи кислорода гемоглобином влияет также парциальное давление углекислого газа. Образование большого количества CO₂ в тканях, например, при значительном уровне их функциональной активности, способствует активной диссоциации оксигемоглобина и выходу повышенного количества кислорода в ткани, а повышенный выход углекислоты в легких, наоборот, повышает образование оксигемоглобина и повышает оксигенацию крови. Суммарным показателем способности к насыщению и отдаче газов гемоглобином является показатель парциального давления газа, при котором насыщение им гемоглобина составляет 50% от максимально возможного уровня. Для кислорода в норме в артериальной крови он равен 26 мм. рт. ст.

Транспорт кровью CO₂ имеет ряд особенностей. Если роль гемоглобина в переносе кислорода достаточно велика, то его роль в транспортировке углекислоты не существенна (10% от общего количества CO₂). Как уже упоминалось выше, углекислый газ находится в крови в трех состояниях: физически растворенный, химически связанный

с гемоглобином и химически связанный в виде бикарбонатов, на долю которых приходится его львиная доля. При попадании в кровь углекислый газ начинает связываться с водой, образуя угольную кислоту (H_2CO_3). В плазме эта реакция идет медленно, а в эритроците, куда также проникает растворенный углекислый газ при повышении его парциального давления (тканевые капилляры) скорость образования угольной кислоты при участии эритроцитарного фермента карбоангидразы возрастает в 10000 раз. Образованная в эритроците угольная кислота тут же диссоциирует на катионы водорода и анионы HCO_3 .

Последние связываются в эритроците с ионами натрия, образуя бикарбонат эритроцитов, а при выходе анионов из эритроцита в плазму в ней образуют подобным путем бикарбонат плазмы (бикарбонатный буфер крови). Таким образом, углекислый газ дополнительно аккумулируется в эритроцитарном и плазменном буфере крови. Снижение парциального давления CO_2 в крови инициирует точно с такой же быстротой распад угольной кислоты, плазменного и эритроцитарного бикарбонатного буфера, а также карбгемоглобина с выделением свободного углекислого газа и последующей его диффузией из крови в альвеолы легких. Кислород из крови к тканям диффундирует из мелких артерий, артериол и капилляров. Скорость диффузии газа в тканях (как и в легких) прямо пропорциональна площади обмена и градиенту парциального давления газа, но обратно пропорциональна диффузионному расстоянию.

Площадь газообмена определяется функционирующим суммарным сосудистым руслом и интенсивностью кровотока через него. Интенсивность же кровотока обусловлена интенсивностью метаболизма ткани. Чем интенсивнее метаболизм в ней, тем выше уровень потребления кислорода, тем больше тканевой кровотока. Механизмы явления сопряженности интенсивности кровотока и метаболизма были описаны в главе, посвященной функциональной системе организации внутренней среды, под названием «рабочая гиперемия». Показателем, характеризующим интенсивность использования кислорода тканями, является показатель артериовенозной разницы по кислороду (AVP-O_2).

Скорость диффузии газа в тканях (как и в легких) прямо пропорциональна градиенту парциального давления газа. В клетке распределение диффундировавшего кислорода не равномерно: самое малое его парциальное напряжение (5—10 мм. рт. ст.) отмечается у митохондрий, в которых он используется в окислительных процессах. При повышении уровня функционирования (интенсификация метаболизма) парциальное давление кислорода у митохондрий падает, что способствует ускорению его

диффузии к митохондриям. Если же P_{O_2} становится здесь менее 1мм. рт. ст. процесс окисления в митохондриях прекращается. В тканевой жидкости у капилляра P_{O_2} составляет 20—40мм. рт. ст., а в приносящем капилляре — 70—80мм. рт. ст. Падение P_{O_2} в капилляре резко интенсифицирует распад оксигемоглобина. Таким образом, формируется градиент парциального давления кислорода, который обуславливает процесс диффузии газа из принесенного кровью оксигемоглобина к клеточным митохондриям.

Скорость диффузии газа в тканях (как и в легких) обратно пропорциональна диффузионному расстоянию. Клетки, расположенные ближе к капилляру, снабжаются кислородом лучше. Но уровень P_{O_2} у клетки в тканях обратно пропорционален квадрату расстояния от данной клетки до капилляра. Следовательно, чем дальше от капилляра находится клетка, тем меньше кислорода достигает ее (ограничение диффузии), но тем больший поток кислорода будет направлен к ней (уменьшение парциального давления вокруг нее).

Все выше сказанное можно отнести в полной мере и к углекислому газу, только все процессы следует рассматривать в обратном порядке. В противоположную сторону в тканях сформирован градиент парциального давления углекислого газа. Парциальное давление, образующегося в процессе окисления в митохондриях углекислого газа (P_{CO_2}), составляет у клетки 60мм. рт. ст., снаружи у капилляра — 50 мм. рт. ст., а в крови внутри его — 40мм. рт. ст. Наличие градиента парциального давления и обуславливает диффузию CO_2 от клеток в кровь. Чем активнее метаболизм (процесс окисления), тем больше образуется CO_2 и тем больше градиент парциального давления и диффузия CO_2 .

1.2.«Рецептор результата».

Основной регулируемый параметр малого круга — это кровяное давление в нем. Регуляторный контур основан на системе баро-, хемо- и механорецепторов. Подробно об этом рассказывалось при описании ФС отдела внешнего дыхания, поэтому здесь лишь кратко напомним основные регуляторные механизмы: рефлекс Китаева, Парина, Генри-Гауера. Все сосуды малого круга получают симпатическую иннервацию, с преобладанием (в покое) бета-адренергической иннервации, чем обусловлено низкое давление в малом круге кровообращения.

1.3.«Обратная афферентация».

Информационные, нервные и гуморальные механизмы передачи информации от периферических баро-, хемо- и механорецепторов результата в центральные аналитические структуры функциональной системы осуществляются нейрогуморальными механизмами

сопряженности интенсивности кровотока и метаболизма и будут описаны в главе, посвященной функциональной системе организации внутренней среды, под названием «рабочая гиперемия». Показателем, характеризующим интенсивность использования кислорода тканями, является показатель артериовенозной разницы по кислороду (АВР-О₂).

1.4.«Центральная архитектоника».

Избирательное объединение нейроэндокринных структур разного уровня, которые, прежде всего, относятся к ФС организации внутренней среды.

1.5.Полезный приспособительный результат.

Подводя итог морфофункциональному описанию функциональной подсистемы транспорта газов, следует сказать, что необходимых для успешного выживания и обеспечивающих адаптивный эффект, ведущим фактором образования ФС и показателем ее деятельности являются адекватный запросу транспорт газов от легочных капилляров до клеток и наоборот. В результате чего обеспечиваются: а) необходимый уровень метаболических реакций в тканях (уровень аэробных окислительно-восстановительных процессов) крови; б) гомеостазис гомеостатических гидростатических осмотических и онкотических показателей внутренней среды организма (уровень кровяного давления, концентрации кислорода, углекислоты и т. д.).

2. Системные компенсаторно-приспособительные реакции.

При воздействии на организм факторов, вызывающих гипоксию, например, в случаях изменения газового состава внешней атмосферы (недостаток кислорода, избыток углекислоты), обычно возникает ряд приспособительных реакций. Важное место в комплексе экстренных компенсаторно-приспособительных реакций принадлежит реакциям системы транспорта дыхательных газов. При нарушении функционирования подсистем внешнего или тканевого дыхания, а в подсистеме транспорта газов кровью могут также развиваться компенсаторно-приспособительные реакции.

Прежде всего, реакция гемодинамической системы выражается в увеличении ударного объема сердца (частота и сила сокращения). Наблюдается развитие тахикардии, увеличение минутного объема сердца, системного артериального давления и скорости кровотока, а также увеличение венозного возврата (венозный спазм). Наблюдается сужение сосудов органов брюшной полости и мышц, направленное на уменьшение степени гипоксии жизненно важных органов (централизация

кровообращения).

В качестве срочной КПР выступает также функциональная гиперемия за счет увеличения общей перфузии кровью «голодающего» органа (увеличение количества функционирующих капилляров) или за счет функционального перераспределения кровенаполнения между разными органами или отдельными частями одного и того же органа. При увеличении кровотока абсолютное количество кислорода, поступающее в ткани, увеличивается, хотя в большинстве органов скорость экстракции кислорода не зависит от скорости кровотока, за исключением почек.

В почках при повышении кровотока увеличивается потребление кислорода (возрастает кровоток — возрастает интенсивность реабсорбции Na). Механизм активной функциональной гиперемии, главным образом реализуемый за счет снижения тонуса мышц сосудистых стенок, может быть и центрального (бета-адреностимуляция), и местного (гиперкапния, повышенное содержание H , K , аденозин, простагландины, простаглицлин) происхождения. Подробно мы разбирали их при описании микроциркуляторных изменений.

Другой КПР можно назвать повышение коэффициента утилизации кислорода тканями в условиях его повышенного потребления за счет увеличения градиента парциального давления между кровью и испытывающей недостаток кислорода клеткой (увеличение артериовенозной разницы по кислороду). В этой ситуации наиболее полно проявляются и резервные свойства гемоглобина, определяемые кривой взаимоперехода его окси- и дезоксиформ в зависимости от величины парциальных давлений газов (P_{O_2} , P_{CO_2}) и других физико-химических факторов крови, например, развитие ацидоза (pH уменьшается).

При невозможности только механизмами изменения микроциркуляции устранить гипоксию тканей или при ее тотальном характере наиболее употребимой организмом КПР является — увеличение кислородной емкости крови за счет увеличения общего объема циркулирующей крови. Кислородная емкость крови нарастает за счет усиленного вымывания из костного мозга и мобилизации из депо эритроцитов и стимуляции синтеза гемоглобина. Длительные КПР (адаптация к пребыванию в горах): несколько снижает напряженность работы функциональной системы внешнего дыхания за счет перераспределения функционально нагрузки на другие звенья функциональной системы дыхания.

3. Основные патологические состояния и саногенетические реакции.

При повышенном уровне (потреблении O₂) тканевого дыхания и возникновении тканевой гипоксии, некомпенсированном дефиците внешнего дыхания, а также при патологических нарушениях собственно в самой системе транспорта дыхательных газов говорят о *циркуляторной* (сердечно-сосудистой) и *гемической* (кровенной) гипоксии.

Циркуляторный тип обусловлен недостаточным кровоснабжением тканей, вследствие: а) уменьшения объема крови (массивная кровопотеря, обезвоживание), б) падения функции сердца и системных сосудов (повреждение или перегрузка миокарда, нарушение экстракардиальной регуляции), в) чрезмерным увеличением емкости (падение тонуса) венозного сосудистого русла (блокада вазомоторной регуляции, интоксикация, нарушение электролитного баланса), г) нарушением регуляции микрососудов (артериовенулярное шунтирование, спазм прекапилляров). Циркуляторная гипоксия может также возникать при расстройствах микроциркуляции, обусловленных повреждением стенок сосудов и нарушении их проницаемости (васкулиты), а также при изменении реологических свойств крови (вязкость, свертываемость и т. д.). Циркуляторная гипоксия может иметь локальный характер (венозная гиперемия, ишемия).

Гемическая гипоксия возникает в результате уменьшения эффективной кислородной емкости крови при абсолютном и относительном (гемоделиция) уменьшении количества эритроцитов и изменении их качества (подавление и нарушение эритропоэза, синтеза гемоглобина). Гемическая гипоксия также развивается при уменьшении количества гемоглобина и нарушении его способности связывать и отдавать дыхательные газы вследствие отравления окисью углерода, нитратами, нитритами, анилином, бензолом, бактериальными токсинами, нарушениями свойств крови (рН, парциальное давление газов, концентрация электролитов).

Саногенетические реакции подсистемы транспорта газов кровью. Усиление вымывания эритроцитов из костного мозга активизирует эритропоэз, в том числе и за счет усиления образования эритропоэтинов в почках, что приводит к усилению регенерации красной крови и увеличению кислородной емкости крови. За счет повышения концентрации в крови эритроцитов и гемоглобина в них увеличивается КЕК. Одновременно с этим в эритроцитах возрастает уровень 2,3-ДФГ, что обеспечивает лучшую отдачу O₂ в тканях (за счет сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина вправо). Но несмотря на это содержание оксигемоглобина в артериальной крови остается все же ниже, чем в норме.

Но так как в венозной крови оксигемоглобина остается тоже значительно меньше, то поступление кислорода в ткани может существенно не уменьшаться.

Саногенетическим механизмом в условиях хронической гипоксии является также гипертрофия левого желудочка, в результате растет УО сердца. В ряде случаев в условиях хронической гипоксии ткани отмечается увеличение абсолютного числа капилляров за счет их усиленного роста.

Саногенетической реакцией при гипоксии является увеличение выделения гипофизом антидиуритического гормона (вазопрессина), а корковым веществом надпочечников альдостерона (в ответ на импульсацию с вазорецепторов правого предсердия). Эти гормоны блокируют выделение из организма натрия и воды, что приводит к устранению олигемии и уменьшению тканевой гипоксии. Последняя нередко сопровождается функциональной гиперкапнией, которая в свою очередь компенсируется почками за счет выделения бикарбонатов и основных фосфатов с мочой.

Для эффективной работы рассмотренных саногенетических реакций необходимо поступление в клетку достаточного количества субстратов окисления, в частности глюкозы. Важное значение в метаболическом обеспечении этих реакций имеет неспецифическая стресс-реакция, проявляющаяся активацией симпатoadреналовой и гипофизарно-надпочечниковой системы.

III. ПОДСИСТЕМА ЭНДОГЕННОГО (ТКАНЕВОГО) ДЫХАНИЯ

1. Морфофункциональное строение и основные функции.

Третьим отделом функциональной системы дыхания является эндогенное дыхание. Эндогенное дыхание объединяет процессы транспорта дыхательных газов через клеточную мембрану и их утилизацию внутри клетки. Каждая живая клетка организма нуждается в энергии для воспроизводства своей структуры, жизнедеятельности и выполнения специфической функции (работы). Главным универсальным биоэнергетическим источником для клетки является гидролиз одной из пирофосфатных связей молекул аденозин-5-трифосфата (АТФ) или, реже, молекул гуанозин-5-трифосфата (ГТФ). Гидролиз АТФ до АДФ, а ГТФ до ГДФ дает энергию для всех процессов жизнедеятельности в организме. В связи с этим клетка нуждается в постоянном возобновлении запасов АТФ, то есть в регенерации (восстановлении) молекул АТФ из АДФ или АМФ. Этот процесс называется фосфорилированием. Сам этот процесс также требует привлечения специальных источников энергии.

Существует 2 способа получения этой энергии: а) фотосинтез, используемый зелеными растениями и некоторыми микроорганизмами (используется поглощенный квант света), б) окисление пищевых органических соединений (углеводы, жиры, белки) используемый большинством микроорганизмов и всеми животными. Процесс окисления в клетке может протекать как без кислорода (анаэробное окисление), так и с его использованием (аэробное окисление). Но в организме человека преобладает второй вариант: аэробное окисление. Для оптимального его протекания в клетке должна поддерживаться определенная концентрация молекулярного кислорода. Чем интенсивнее метаболизм в клетке, тем интенсивнее потребление ей кислорода и тем меньше парциальное давление его внутри клетки.

1.1.«Исполнительные структуры».

Анатомически в отдел эндогенного дыхания входят межклеточное пространство, клеточная мембрана с ее ферментными системами, внутриклеточные цитоплазматические мембраны, внутриклеточные органеллы — митохондрии с комплексом дыхательных ферментов. Особо надо отметить, что в некоторых тканях (мышцы) имеются специальные механизмы аккумуляции кислорода. Для этого используется миоглобин. Так, например, в сердечной мышце в 1 грамме ткани содержится 4мг миоглобина, а каждый миллиграмм миоглобина может связывать 1,34 мл кислорода. Запасенный миоцитами кислород может использоваться ими в условиях гипоксии.

Во многом процесс клеточного дыхания сливается с процессом клеточного питания. Процесс окисления, происходящий в клетке, можно рассматривать как окислительно-восстановительный процесс отрыва от исходного субстрата электронов (атомов Н) (процесс окисления субстрата) и последовательного (много звеньев) их переноса на окислитель (процесс восстановления). Составные части процесса дыхания: а) гликолиз (расщепление сахара) происходит в цитоплазме вне митохондрий. Далее расщепление перемещается из цитоплазмы в митохондрии, где в цикле Кребса (цикл лимонной кислоты) на матриксе митохондрий идет дальнейшее окисление. Следующий этап окисления осуществляется в цепи транспорта электронов и окислительное фосфорилирование, который происходит на внутренней мембране митохондрий.

Главным звеном функциональной подсистемы эндогенного дыхания являются митохондрии, на кристах которых находятся цепи дыхательных ферментов (цитохромы). *Цитохромы* (гемопротейны) — это маленькие глобулярные белки (в виде шара или вытянутого эллипсоида),

которые содержат ковалентно связанный гем, расположенный во внутреннем кармане, образованном аминокислотными остатками. Цитохромы присутствуют во всех клетках организмов. Они локализованы в митохондриальных мембранах. Цитохромы катализируют окислительно-восстановительные реакции. Известно около 30 видов цитохромов. Все они содержат гем в качестве простетической группы и различаются структурами боковых и полипептидных цепей. В зависимости от типа гема выделяют 8 классов цитохромов. В зависимости от спектров поглощения, цитохромы делят на группы a, b, c.

Этот процесс происходит в сложно организованной системе, называемой цепью переноса электронов. Каждый кофермент в последовательной цепи выступает то в качестве окислителя (акцептора атомов H), то в качестве восстанавливаемого вещества (донор атомов водорода). Так, основным (хотя и неисключительно) промежуточным окислителем в процессе окисления является кофермент никотинамидадениндинуклеотид (НАД, в окисленной форме НАД⁺), который выступает в качестве окислителя в подавляющем большинстве процессов окисления. При этом образуется его восстановленная форма НАД-Н. При переносе пары электронов (атомы H) от него к молекуле кислорода происходит восстановление 3 молекул АДФ до 3 молекул АТФ, а при окислении одной молекулы сукцината (другой кофермент) 2 молекулы АТФ. Еще 2 молекулы АТФ восстанавливаются при переносе 2 пар электронов в цепи цитохромов.

Перенос электронов сопровождается возникновением трансмембранного градиента протонов (разность концентраций наружной и внутренней стороны митохондриальной мембраны). Этот градиент создает разность химических и электрических потенциалов, который и является источником энергии для протекания процесса образования АТФ из АДФ. Именно этот потенциал активизирует фермент, который катализирует образование АТФ. Более подробно процесс окислительного фосфорилирования рассматривается в главе посвященной обмену веществ.

В процессе окисления образуется в качестве конечного продукта, требующего выведения из организма, углекислый газ (СО₂). Его выведение из клетки составляет вторую сторону процесса эндогенного дыхания. Выведение СО₂ из клетки осуществляется за счет диффузии его через клеточную мембрану по градиенту парциального давления и конвекции цитоплазмы в клетке.

1.2.«Рецептор результата».

Внутриклеточные рецепторы, как правило, являются факторами

транскрипции или белкам, взаимодействующие с факторами транскрипции. Большинство внутриклеточных рецепторов связываются с лигандами, поступающими в клетку извне или образующимися в ней в цитоплазме, переходят в активное состояние, транспортируются вместе с лигандом в ядро клетки, там связываются с ДНК и либо индуцируют, либо подавляют экспрессию некоторого гена или группы генов. Особым внутриклеточным рецепторным механизмом, который принимает активное участие в рецепции в системе эндогенного дыхания является рецептор оксида азота действия обладает. Проникая через мембрану оксид азота (NO) связывается с растворимой (цитозольной) гуанилатциклазой, ферментом который синтезирует вторичный посредник — цГМФ.

1.3.«Обратная афферентация».

Внутриклеточные молекулярные сигналы многочисленны, среди них в первую очередь следует назвать собственно регуляторы клеточного цикла (циклины, циклинзависимые протеинкиназы, их активаторы и ингибиторы). В большинстве случаев передача сигнала внутри клетки представляет собой цепь последовательных биохимических реакций, осуществляемых ферментами, часть из которых активируется вторичными посредниками. Пути передачи сигнала, или сигнальные пути, часто бывают организованы как сигнальные каскады: количество молекул белков и других веществ, принимающих участие в передаче сигнала, возрастает на каждом последующем этапе по мере удаления от первоначального стимула.

1.4.«Центральная архитектоника».

Прежде всего это клеточное ядро, самый крупный органоид клетки, заключенный в оболочку из двух мембран, насквозь пронизанных многочисленными порами. Через них осуществляется активный обмен веществами между ядром и цитоплазмой (см. клеточную ФС). Известно много способов регуляции жизнедеятельности клетки, включая генетическую регуляцию внутриклеточных процессов. Регуляция клеточного цикла и пролиферация (или блок пролиферации) клеток регулируются внутриклеточными сигналами под влиянием внеклеточных гормонов (например, гормон роста, эстрогены, ФСГ), цитокинов (например, ИЛ и интерфероны), факторов роста (например, фактор роста эпидермиса). Некоторые из таких молекулярных сигналов расцениваются как стимулирующие митогенную активность факторы. Существенное влияние на пролиферативную активность клеток оказывают и контакты с элементами межклеточного матрикса (например, с ламинином и фибронектином). После взаимодействия с соответствующими

рецепторами такие митогенные сигналы (в значительном числе случаев при помощи связанных с G-белками протеинкиназ) передаются на соответствующие участки генома, активируя транскрипцию, контролирующих фазы клеточного цикла генов (например, циклинзависимых протеинкиназ).

Функции ядра клетки: а) регуляция процессов обмена веществ в клетке; б) хранение наследственной информации и ее воспроизводство; в) синтез РНК; г) сборка рибосом. Но все-таки главная функция ядра — хранение и передача наследственной информации.

Клетки — программные системы, дающие адаптивные ответы в рамках генетических стереотипов. Функционирование клеток представляет собой реализацию стереотипных программ реагирования получением полезного приспособительного результата.

1.5. Полезный приспособительный результат.

Подводя итог морфофункциональному описанию функциональной подсистемы тканевого дыхания, следует сказать, что ее полезным приспособительным результатом, необходимым для успешного выживания и обеспечивающим адаптивный эффект, ведущим фактором образования ФС и показателем ее деятельности являются: а) количество энергетических молекул АТФ; б) отсутствие признаков гипоксии; в) гомеостазис клеточных биологических параметров и результаты метаболических реакций.

2. Системные компенсаторно-приспособительные реакции.

Компенсаторно-приспособительные реакции могут развиваться при состояниях относительной тканевой ишемии или гипоксии. При относительном недостатке кислорода (дефицит поставки) страдает, прежде всего, процессы клеточного окисления, а в итоге развивается энергетический дефицит вследствие нарушения регенерации макроэнергетических молекул АТФ. Поэтому развивающиеся при этом КПР направлены, прежде всего, на активизацию систем доставки кислорода в клетку и энергопродукции.

Первой КПР при тканевой гипоксии можно назвать повышение уровня поступления кислорода в клетку за счет увеличения градиента парциального давления между межклеточным пространством, клеткой и митохондрией. Увеличение градиента парциального давления кислорода по всей цепи его диффузионного движения и, прежде всего, между наружной стороной клеточной мембраны и митохондриями внутри клетки, обуславливает повышение скорости диффузии кислорода в клетку к митохондриям.

Другой КПР, возникающей на фоне гипоксии, является увеличение коэффициента утилизации кислорода клеткой в условиях его повышенного потребления. При этом наблюдается: а) активация некоторых ферментов дыхательной цепи; б) увеличивается сопряжение процессов окисления и фосфорилирования за счет пространственного сближения ферментативных цепей двух процессов, за счет чего увеличивается синтез молекул АТФ.

Одновременно с этим может наблюдаться усиление анаэробного синтеза АТФ за счет активации анаэробного гликолиза. Увеличивается использование запасенных энергетических субстратов, активируются тканевые депо кислорода: использование в качестве источника кислорода миоглобина.

3. Основные патологические состояния и саногенетические реакции.

При нарастании степени гипоксии в клетке может возникнуть ряд патологических состояний. Они могут быть результатом не только нарушения снабжения клеток кислородом, но также и следствием нарушения способности клеток поглощать и усваивать (биологическое окисление) кислород. Поглощение кислорода может нарушаться вследствие повреждения (дезинтеграции) клеточных и мембран цитоплазматической сети (отравление токсинами, радиация, свободные радикалы, температурный фактор), в результате чего уменьшается его диффузия в клетку. Уменьшение усвоения кислорода может наступать вследствие: а) ингибирования или нарушения синтеза ферментов дыхательной цепи (отравление цианидами цитохромов), б) связывание белковой части молекулы фермента (ионы тяжелых металлов), в) конкурентное связывание фермента псевдосубстратами. Еще одной причиной тканевой гипоксии является изменение физико-химических параметров внутриклеточной среды (рН, температура, концентрация электролитов).

Следует сказать еще об одном типе эндогенной гипоксии — перегрузочный тип, возникающий при истощении функциональных резервов систем транспорта и утилизации кислорода вследствие чрезмерно напряженной деятельности клетки. С нарастанием кислородного голода в клетке развивается и субстратное (энергетическое) голодание. Данное обстоятельство усугубляется еще и тем, что в условиях гипоксии и перехода на анаэробный гликолиз с более низким КПД, требуется гораздо большее количество энергетического субстрата (глюкозы). Вследствие описанных выше явлений (энергетический дефицит) нарушается синтез

многих ферментов (в том числе транспортных мембранных белков). В результате чего может наблюдаться нарушение синтеза клеточных белков и ферментов не только вследствие дефицита энергии, но и по причине дефицита необходимых для их синтеза компонентов (вит. В1, В3, РР, аминокислоты и т. д.).

Следует попутно заметить, что энергодефицит может возникать не только на фоне гипоксии, но и может быть следствием разобщения процессов окисления и фосфорилирования. При этом потребление клеткой O_2 возрастает, но увеличение синтеза энергии не происходит. Большая часть энергии рассеивается в виде тепла, нарушая этим тепловой баланс клетки. Разобщающими свойствами обладают многие вещества: избыток H , Ca , свободных жирных кислот, адреналина, тироксина, а также микробные токсины, некоторые лекарственные вещества.

Следующим звеном в цепи патологических феноменов, развивающихся при гипоксии клетки, является накопление лактата — недоокисленного вследствие недостатка кислорода, промежуточного продукта гликолиза. Это, в конечном счете, приводит к *нереспираторному ацидозу*. При падении рН внутри клетки ниже определенного уровня наступает снижение (вплоть до полной остановки) активности внутриклеточных ферментных систем жизнеобеспечения и нарушение диффузии дыхательных газов.

Саногенетической реакцией, направленной на борьбу с ацидозом, является активация буферных внутриклеточных и плазменных систем. Другой СГР, формирующейся на фоне энергодефицита, может быть использование в качестве энергетического субстрата креатинфосфата.

В **качестве саногенетической реакции** можно рассматривать переход преимущественно на анаэробный гликолиз, а также регулируемое снижение активности ряда систем жизнеобеспечения (синтез белка, нуклеиновых кислот, ферментов, ограничение работы транспортных мембранных систем и концентрационных насосов). Другой саногенетической реакцией является увеличение в клетке количества митохондрий

Подводя итог рассмотрению пато- и саногенетических механизмов функциональной системы дыхания, следует представить многоуровневую иерархию компенсаторно-приспособительных и саногенетических феноменов во всей их совокупности. Все они были подробно исследованы при рассмотрении пато- и саногенеза отдельных звеньев функциональной системы. Поэтому здесь мы ограничимся лишь общим напоминанием о них.

При остром или хроническом воздействии химических, физических и биологических повреждающих факторов на систему внешнего дыхания, КПР, в первую очередь, развиваются на клеточно-тканевом уровне. Они проявляются, прежде всего, в усилении функциональной активности покровных тканей воздухоносных путей: а) кондиционирование воздуха; б) механическая, химическая и иммунологическая очистка воздуха, в) неспецифическая защита клеток и тканей (эндоцитоз эпителиальных клеток).

С возникновением повреждения покровных тканей на основе компенсаторно-приспособительных реакций формируются уже **сосудистые, иммунобиологические, нейроэндокринные саногенетические реакции**. Их механизмы были подробно описаны в первой части книги при рассмотрении саногенетических реакций клеточно-тканевого структурно-организационного уровня.

Нарушение функции проведения воздушного потока вследствие тканевых структурных повреждений приводит к ухудшению альвеолярной вентиляции. Это, в свою очередь, включает КПР на уровне органа и системы внешнего дыхания, в которые в виде составной части вошли клеточно-тканевые саногенетические реакции.

КПР системные проявляются в усилении моторики воздухоносных путей, увеличении частоты и глубины дыхания, усилении легочной вентиляции и перфузии за счет подключения альвеолярно-капиллярных резервов. Дальнейшее снижение перфузии плохо вентилируемых зон вызывает снижение артериальной оксигенации. Это приводит к формированию на уровне органа и всей системы внешнего дыхания уже **саногенетических реакций**, заключающихся в изменении биомеханики дыхания. Прежде всего, при наличии аспирации и спазма, нарушения функционирования системы мукоцилиарного клиренса и дренажа, а также вследствие повреждения гладкомышечной мускулатуры и нарушения моторики бронхов, формируются **саногенетические механизмы экстренного освобождения воздухоносных путей, восполнения дренажной и моторной функции**. Данные саногенетические феномены, известные как **чихание и кашель**, формируются путем перераспределения функциональных ролей и включения в состав эффекторной системы элементов, ранее в нее не входивших. Так, например, участие дыхательной поперечно-полосатой мускулатуры и голосовой щели в выполнении экстренной дренажной функции в норме для организма не характерно.

Обструктивная гиповентиляция инициирует **формирование таких СГМ**, как выработка местных бронхо- и вазодилататоров,

перераспределение дыхательных объемов в пользу интактных бронхолегочных отделов, изменение структуры дыхательного акта (соотношение инспираторной и экспираторной фазы), подключение к дыхательному акту не дыхательной скелетной мускулатуры и иных рефлекторных механизмов (рецепторные поля и вегетативные центры).

Кроме того, может наблюдаться усиление и качественное изменение легочного кровообращения и перфузии легких, за счет коллатерального кровообращения и включения эмбриональных сосудов. В **качестве СГМ** можно рассматривать увеличение диффузии дыхательных газов за счет использования для этого других (в норме не используемых) отделов бронхолегочной системы, увеличение контактной площади аэрогематической мембраны (принудительное растяжение и расправление легочной ткани).

Нарушение функций системы внешнего дыхания и недостаток альвеолярно-капиллярного резерва, не обеспечивающего адекватного газообмена организма, приводит к развитию хронической дыхательной гипоксии. Это неизбежно влечет за собой усиление работы (КПР) других отделов функциональной системы дыхания: системы транспорта газов (кровь, кроветворная и кровеносная системы) и системы эндогенного дыхания.

Реакция гемодинамической системы выражается в увеличении общего объема циркулирующей крови за счет опорожнения кровяных депо, увеличения венозного возврата и ударного объема, тахикардии, перераспределения регионарного кровотока (увеличение кровенаполнения легких).

При необратимых повреждениях альвеолярно-капиллярных единиц (эмфизема легких) наблюдается подъем давления в легочной артерии; гипоксическая легочная вазоконстрикция, способствующая легочной гипертензии. Поскольку правый желудочек сердца в этих условиях должен развивать большее давление для преодоления возросшего давления в легочной артерии, он гипертрофируется и расширяется. В крови повышается количество эритроцитов и гемоглобина, увеличивается его сродство к кислороду, активизируется созревание эритроцитов и синтез гемоглобина

КПР и СГР в отделе тканевого дыхания на клеточном уровне утилизации кислорода прежде всего заключаются в усилении процессов биологического окисления (активация ферментов дыхательной цепи) и увеличении сопряженности процессов окисления и фосфорилирования. **В качестве СГР** можно рассматривать переход на анаэробный гликолиз,

увеличение количества и качества митохондрий, ограничение функциональной активности органов и тканей, непосредственно не участвующих в обеспечении транспорта кислорода,

Также отмечается усиление продукции глюкокортикоидов, которые стабилизируют мембраны лизосом и возрастание емкости системы утилизации кислорода за счет увеличения количества митохондрий. Кроме того, наблюдается ряд приспособительных реакций со стороны систем управления организма. Как-то повышенный уровень глюкокортикоидов в крови приводит к активации ферментов дыхательной цепи, повышает стабильность клеточных мембран. В условиях гипоксии снижается продукция ТТГ и тиреоидных гормонов, что ведет к понижению основного обмена и потребления кислорода тканями. Синергично этому действие повышенного количества опиоидных пептидов, секретируемых надпочечниками и мозгом — они оказывают антистрессорное действие, понижают интенсивность энергообмена и потребность тканей в кислороде. На фоне повышенной активности «дыхательного центра» наблюдается снижение активности управляющих центров других вегетативных систем и формирование характерной поведенческой реакции. Более подробно компенсаторно-приспособительные реакции других функциональных систем будут рассмотрены при описании их пато-и саногенеза.

ГЛАВА 3. Функциональная система питания: структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и саногенез системы

Непрерывно идущий между организмом и окружающей средой обмен веществ и энергии, являющийся одним из наиболее существенных признаков жизни, требует постоянного поступления в организм питательных веществ и преобразование их с извлечением энергии и строительных для нужд организма материалов. Извлеченная из питательных веществ энергия используется на синтез белков, липидов, нуклеиновых кислот, из которых строятся в процессе обновления клеточные мембраны, органеллы, выполняется специфическая механическая (транспортная), химическая, осмотическая и электрическая работа. Два эти взаимосвязанных, но разнонаправленных процесса носят название: анаболизм (процесс биосинтеза) и катаболизм (процесс расщепления, усвоения) и вместе составляют суть обмена веществ организма в процессе его жизнедеятельности. Движущей силой жизнедеятельности служит катаболизм в просторечии называемый питанием. Функциональная система питания включает в себя следующие структурные звенья:

а) поступление биополимеров (белков, липидов, углеводов), витаминов, минеральных элементов, воды в организм в составе продуктов питания;

б) превращение этих веществ в пищеварительном тракте в более простые соединения-мономеры (аминокислоты, моносахариды, жирные кислоты, глицерин), которые всасываются эпителием слизистой оболочки желудка и кишечника;

в) транспорт молекул кровью и лимфой, поступление через мембраны в клетки;

г) внутриклеточный метаболизм биомолекул (эндогенное клеточное питание);

д) выведение (экскреция) из организма конечных продуктов обмена веществ (CO_2 , NH_3 ,

мочевины, воды, продуктов конъюгации).

Основная задача функциональной системы питания это **обеспечение поступления в организм** (каждую клетку) **строительных субстратов и энергии**, аккумулированной в химических связях белков, жиров и углеводов. Для того, чтобы освободить энергию и перевести строительные субстраты в форму, максимально пригодную для использования, питательные вещества подвергаются гидролизу в желудочно-кишечном тракте и собственно внутри клетки, куда они доставляются транспортной системой организма- кровью, лимфой и т. д.

Таким образом, всю **функциональную систему питания** можно условно разделить на три подсистемы:

— Желудочно-кишечный тракт с экзогенной экскрецией печени и поджелудочной железы.

— Транспортная система доставки питательных веществ: кровь, лимфа, межклеточная среда, сердечнососудистая система, органы кроветворения.

— Внутриклеточные ферментные системы эндогенного питания.

I. Подсистема ЖКТ с экскрецией печени и поджелудочной железы.

1. Морфофункциональное строение и функции

Основное назначение желудочно-кишечного тракта — превращение пищи в молекулы, которые могут всасываться в кровь и транспортироваться в другие органы и ткани. Начинаются эти процессы с механической обработки пищи (измельчения, перемешивания, перемещения) и секреции пищеварительных соков. Содержащиеся в соках ферменты расщепляют белки, жиры и углеводы на мелкие фрагменты, способные всасываться (переваривание) вместе с водой, минеральными солями и витаминами. Продукты переваривания поступают из просвета кишечника через клетки его слизистой оболочки в кровь и лимфу (всасывание). Ежедневно взрослый человек должен получать около 80—100 г белка 80—100г. жира и 400г. углеводов. Они должны поступать с пищей вместе с минеральными солями, микроэлементами, витаминами, а также балластными веществами, которые являются ценным компонентом пищи.

1.1.«Исполнительные структуры».

Желудочно-кишечный тракт представляет собой сплошную трубку, соединяющую ротовое отверстие с анальным. По анатомо-

физиологическим особенностям и виду пищеварения можно разделить на: *ротовую полость, глотку, пищевод, желудок, тонкий и толстый кишечник*. В желудочно-кишечный тракт поступают продукты секреции нескольких органов, в том числе слюнных, поджелудочной желез и печени. Стенки пищеварительной трубки на всем ее протяжении построены по единому плану, хотя разные их отделы выполняют различные функции. Стенки пищеварительного тракта снаружи вовнутрь построены следующим образом: серозная оболочка, продольный мышечный слой, межмышечное (ауэрбахово) нервное сплетение, циркулярный мышечный слой, подслизистое (мейснерово) нервное сплетение, подслизистый мышечный слой и слизистая оболочка.

Ротовая полость, глотка и пищевод служат в основном для транспортировки пищи. Основная функция: предварительная механическая обработка и заглатывание пищи. Жевание и глотание обеспечивается зубами верхней и нижней челюсти. Процесс жевания осуществляется как сложный рефлекторный условно-безусловный акт. Благодаря слюноотделению, стимулированному жеванием, происходит смачивание пищи, и приобретение ей необходимой консистенции для дальнейшего проглатывания. Жевание и передвижение пищевого комка в ротовой полости происходит с использованием произвольной поперечно-полосатой мускулатуры и центральной регуляции: центры жевания и глотания. В состав последних входят следующие мозговые структуры: а) черепномозговые ядра тройничного, лицевого, подъязычного и блуждающего нерва, б) нейроны ретикулярной формации, красного ядра, черной субстанции и коры больших полушарий. Кроме того, в осуществлении сложного акта жевания, слюноотделения и глотания принимают участие различные рецепторы ротовой полости и механорецепторы корня языка.

Одни отделы желудочно-кишечного тракта (ротовая полость и пищевод) служат в основном для транспортировки пищи, другие (желудок и толстый кишечник) — для ее хранения, третьи (тонкий кишечник) — для переваривания и всасывания. Регуляция функций ЖКТ осуществляется вегетативной нервной системой и рядом гормонов и биологически активных пептидов, за счет сократительной и секреторной активности гладкомышечных и секреторных клеток.

После необходимой механической обработки, то есть измельчения пищи в ротовой полости, в желудке и тонком кишечнике происходит (в два этапа) гидролиз белков, жиров и углеводов. Вначале в полости пищеварительного тракта происходит разрушение полимера до олигомеров

(*полостное пищеварение*), а затем — в области мембраны эпителиальной кишечной клетки (*энтероцита*) — окончательный гидролиз до мономеров: аминокислот, моносахаров, жирных кислот и моноглицеридов (*пристеночное пищеварение*). Молекулы-мономеры с помощью специальных механизмов всасываются (переходят через апикальную мембрану энтероцита) в кровь и лимфу, попадая затем в печень. Все не гидролизованные в верхних отделах ЖКТ и не перешедшие в кровь вещества с помощью микроорганизмов толстого кишечника дополнительно расщепляются и частично дополнительно всасываются. Часть питательных веществ идет на питание самой микрофлоры, а балластная часть формирует каловые массы.

Следует отдельно сказать, что микрофлора в процессе своей жизнедеятельности продуцирует необходимые организму-хозяину вещества (витамины, биологически активные вещества), которые также всасываются и используются макроорганизмом.

В зависимости от происхождения гидролитических ферментов различают:

А) *собственное пищеварение* — идет за счет ферментов самого организма,

Б) *симбиотическое пищеварение* — за счет ферментов микрофлоры,

В) *аутолитическое пищеварение* — за счет ферментов, вводимых с пищей.

В зависимости от локализации процесса гидролиза различают: а) *внутриклеточное пищеварение* — фагоцитоз (расщепление за счет лизосомальных гидролаз), б) *внеклеточное* (полостное и пристеночное) пищеварение.

Полостное пищеварение совершается различными отделами и органами ЖКТ: ротовая полость (слюнные железы), железы желудка, тонкого и толстого кишечника, панкреатическая железа, способствует этому процессу секреторная деятельность печени.

Пристеночное пищеварение осуществляется на апикальной мембране энтероцита, встроенными в нее ферментами-гидролазами (мальтазы, инвертаза, лактаза, фосфатаза, липазы, пептидазы и т. д.), синтезируемыми внутри самого энтероцита. Они и расщепляют продукты полостного пищеварения до мономеров.

Механизмы всасывания различны. Всасывание воды идет за счет механизмов *пассивного транспорта*- диффузии (гидростатическое, осмотическое и онкотическое давление) через межклеточные промежутки энтероцитов — персорбция. В ряде случаев имеет место механизм

эндоцитоза, то есть поглощение энтероцитом молекулы и выделение ее в интерстиций и кровь путем *экзоцитоза*.

Основным механизмом, обеспечивающим перенос глюкозы, аминокислот, солей натрия кальция, железа и т. д. является *вторично-активный транспорт*. На апикальной мембране энтероцита имеется специальный переносчик, с которым взаимодействует транспортируемая молекула. К комплексу присоединяется натрий, и этот ион за счет градиента концентрации «вносит» весь комплекс в энтероцит. Здесь, внутри клетки, комплекс распадается, переносчик возвращается на внешнюю часть мембраны, а ионы натрия выкачиваются из клетки наружу с помощью натриевого насоса, за счет работы которого и создается концентрационный градиент натрия из полости кишечника внутрь энтероцита.

С помощью калий-натриевого насоса осуществляется также транспорт внутрь энтероцита калия. Точно также с помощью специальных переносчиков (насосы) осуществляется всасывание кальция, железа, магния, фосфора и витаминов.

Необычен транспорт жиров и продуктов их расщепления (липолиза). Под действием желчных кислот в полости кишечника образуются мицеллы (мельчайшие капельки холестерина, жирных кислот и моноглицеридов), которые затем диффундируют сквозь мембрану энтероцита внутрь него. Там, в результате ресинтеза липидов, образуются структуры удобные для дальнейшего транспорта в кровь — хиломикроны. Для облегчения транспорта мицелл и хиломикронов в мембранах имеются специфические переносчики, то есть имеет место облегченная диффузия.

Рассмотрим теперь подробнее составляющие процесса пищеварения (моторика и секреция) в разных отделах ЖКТ.

Пищеварение в полости рта осуществляется с помощью *секрета слюнных желез*: парные околоушные (продуцируют в основном ферменты, но мало слизи), подъязычная и подчелюстная (продуцируют и ферменты, и слизь) и масса мелких желез по всей ротовой полости. В слюне содержатся гидролазы: амилаза и мальтаза, протеазы: катепсин, РНК-аза, нуклеаза, липаза и фосфатаза. Роль слюны: смачивание и ослизнение пищи, а также начальный гидролиз питательных веществ. Кроме того, слюна обладает бактерицидным действием, за счет присутствия в ней лизоцима и ионов тиоцианата. Непосредственно в самой ротовой полости происходит гидролиз углеводов.

Регуляция слюноотделения — это сложнорефлекторный акт, совокупность условных и безусловных рефлексов, в формировании

которых принимают участие и рецепторы ротовой полости, и органы обоняния, и зрения. Центр слюноотделения состоит из нейронов коры, подкорковых образований, гипоталамуса, продолговатого и спинного мозга. В продолговатом мозге расположены парасимпатические нейроны (верхнее и нижнее слюноотделительные ядра), активирующие выделение серозной слюны. В спинном мозге (Т2-Т4) расположены симпатические (бета-адренергические) нейроны, активирующие выделение ферментов слюны.

Кровоснабжение ротовой полости осуществляется за счет сосудов системы наружной сонной артерии.

После прохождения обработки пищевого комка в ротовой полости и акта глотания начинается его перемещение по пищеводу при помощи *перистальтики*. Этот тип движения является в ЖКТ основным и представляет собой движение в дистальном направлении волны сокращений циркулярной мускулатуры. Все отделы ЖКТ, как указывалось выше, имеют в строении своей мышечной стенки два гладкомышечных слоя: продольный (наружный) и циркулярный (внутренний), которые могут сокращаться самостоятельно и независимо друг от друга. При перистальтике сокращается в основном циркулярный слой, а продольный слой, расслабляясь, лишь способствует этому. Рассмотрим подробнее механизмы перистальтики

Желудок. По существу обработка пищевого химуса представляет собой перетирание и смешивание его с желудочным и кишечным соком в процессе передвижения химуса по ЖКТ. Полость желудка выстлана слизистой оболочкой, секретирующей слизь, *пепсиноген II*, а также бикарбонат и соляную кислоту. Ее цилиндрический эпителий содержит также аргентафинные клетки (к настоящему времени их идентифицировано 9 видов), секретирующие гормоны эндокринным (непосредственно в кровь), паракринным (от клетки к клетке) и нейрокринным (из нервных окончаний) путем. Слизистая оболочка образует желудочные ямки, на дне которых открываются желудочные железы. В каждом отделе желудка имеются железы определенного типа. Различают три отдела:

1. *Кардиальный отдел*, представляющий собой узкое, шириной 1—4 см, кольцо ниже отверстия пищевода, содержит трубчатые железы с многочисленными извитыми ответвлениями.

2. *Дно и тело желудка*, составляющие в сумме 3/4 всего желудка, содержат прямые или слегка изогнутые железы, в стенках которых помимо аргентафинных и выделяющих слизь клеток присутствуют париетальные (обкладочные) клетки, секретирующие кислоту, и главные (зимогенные)

клетки, секретирующие пепсиноген I и II.

3. *Пилорический отдел*, составляющий 15—20% желудка, содержит просто разветвленные трубчатые железы, секретирующие в основном слизь. Особенность этого отдела состоит в наличии G-клеток, вырабатывающих гастрин.

Желудочные клетки, секретирующие слизь и пепсиноген, похожи на клетки такого же типа из других отделов желудочно-кишечного тракта. Но обкладочные клетки обладают уникальной способностью — секретировать сильно концентрированную соляную кислоту (концентрация ионов H^+ в миллион раз выше, чем в крови).

Желудочная секреция обеспечивается клетками желудочных желез, которые секретируют в сутки 2—3 л желудочного сока, содержащего ионы и макромолекулы. Основное назначение желудочного сока — это обеззараживание пищи с помощью соляной кислоты, подготовка белков к гидролизу путем их денатурации HCl, а также первичный их гидролиз пепсинами, активированными HCl (возникают из пепсиногена).

В норме сок богат ионами водорода ($pH=1,5—1,8$) за счет *соляной кислоты*, которая секретируется *обкладочными клетками* путем диссоциации угольной кислоты и активного обмена с кровью ионов $-HCO_3$ на ионы хлора. Секретируемая желудком соляная кислота вызывает денатурацию белков и активирует пепсиноген, превращая его в пепсин, который гидролизует белки, а также обеззараживает пищевой химус.

Другими важными компонентами желудочного сока являются: *пепсиноген*, представляющий собой смесь предшественников протеаз, и липаза (она здесь не активна). Под действием кислоты, пепсиноген превращается в активный протеолитический фермент — пепсин (8 видов), гидролизующий белки до крупных полипептидов, причем, начавшись, это превращение идет дальше по принципу аутокатализа.

Третий компонент желудочного сока, называемый *внутренним фактором Кастла*, — это гликопротеин, секретируемый обкладочными клетками, необходим для всасывания витамина B12.

Важный компонент желудочного сока — *слизь*. Она покрывает всю внутреннюю поверхность желудка, образуя слой толщиной около 0,6 мм, который обволакивает слизистую, и защищает ее от механического и химического повреждения. Слизистый слой сохраняется постоянно и при механическом его удалении или пептическом переваривании образуется вновь. Основным компонентом слизи служит гликопротеин. Выделяемая желудком слизь обволакивает также пищевой комок, но главная ее функция: создание *защитного барьера* для собственных тканей

от агрессивной аутолитической активности желудочного сока.

Другим элементом защитного барьера является *щелочной секрет (бикарбонат)*, образующийся в локализованных на поверхности желез и слизистых клетках. Вместе с желудочной слизью бикарбонат защищает слизистую от повреждающего действия желудочного сока, нейтрализуя на поверхности слизистой соляную кислоту. За счет его секреции значение рН на поверхности, выстилающей стенку желудка слизистых и цилиндрических клеток, значительно выше, чем в просвете ямок и полости желудка. Выделяемый этими клетками HCO_3^- задерживается в прилежащем и не перемешивающемся слое жидкости или слизи, чем обеспечивается эффективная нейтрализация HCl и поддержание разности рН (в полости желудка рН приблизительно равен 2,0, а на поверхности клеток около 7,0).

Еще один компонент защитной системы — это активное удаление через капилляры слизистой HCl , диффундирующей к стенке из просвета желудка. Кровоток в этих капиллярах регулируется *простагландином E2*. Таким образом, *простагландин E2* наряду с бикарбонатом и не перемешивающимся слоем играет важную роль в защите слизистой желудка. Помимо указанных выше компонентов, желудочный сок содержит сульфаты, фосфаты, бикарбонаты, ионы натрия, калия и кальция. Кроме того, желудок секретирует в кровь гормон гастрин.

Моторика желудка осуществляется за счет описанных выше перистальтических волн, возникающих в кардиальной области желудка (*миогенный пейсмейкер*) с периодичностью в 20 секунд и со скоростью распространения 1м/сек. в дистальном (в сторону пилорического отдела) направлении.

Тонкий кишечник — орган, в котором происходит основной процесс обработки пищи, он выполняет несколько важных функций: 1) перемешивание химуса с секретами поджелудочной железы, печени и слизистой кишечника; 2) переваривание пищи; 3) всасывание гомогенизированного и переваренного материала; 4) дальнейшее продвижение оставшегося материала по ЖКТ; 5) секреция гормонов; иммунологическая защита. Тонкий кишечник включает три отдела — двенадцатиперстную кишку (длиной 20 — 30см), тощую кишку (1,5 — 2,5м) и подвздошную кишку (2—3м), в которую тощая кишка переходит без четкой границы.

Функциональная анатомия энтероцитов. Два соседних энтероцита (клетки кишечного эпителия) и заключенное между ними межклеточное пространство составляют функциональную единицу. Во время процесса

всасывания объем энтероцитов уменьшается вследствие увеличения межклеточного пространства за счет поступления в него жидкости и повышения гидростатического давления. Это межклеточное гидростатическое давление служит движущей силой для транспорта воды и минеральных солей из межклеточного пространства в субэпителиальные капилляры и лимфатические сосуды

Мембрана энтероцита организована в виде *микроворсин* — пальцевидных выростов на поверхности клеток, обращенной в просвет кишечника. Эта характерная особенность энтероцитов имеет большое значение для процессов всасывания, так как за счет нее площадь энтероцита увеличивается в 40 раз. На микроворсинах расположен *гликокаликс* — волокнистый слой, компоненты которого синтезируются и секретируются энтероцитом. Гликокаликс — это молекулярное сито и ионообменник, обеспечивающий недопущение недопереваренных (крупных) молекул и микроорганизмов в полость пристеночного пищеварения. Кроме того, в порах гликокаликса расположены ферменты-гидролазы кишечного и панкреатического сока, которые довершают начатый в полости кишечника процесс гидролиза. На микроворсинах расположен слой слизи, продукт секреции бокаловидных клеток, в котором также много ферментов: гидролаз кишечного и панкреатического сока.

В данном слое происходит аналогичное полостному пищеварению *премембранное пищеварение*. Таким образом, переход от полостного к пристеночному пищеварению проходит через два важных в функциональном отношении слоя: слой слизистых наложений и слой гликокаликса.

Углеводы, поступившие в организм (крахмал, гликоген, декстрины, сахароза, мальтоза, лактоза и т. д.), расщепляются до фруктозы, галактозы и глюкозы.

Белки, поступившие в организм, под действием различных экзо- и эндопептидаз (пепсин, гастриксин, ренин, трипсин, химотрипсин, эластаза и т. д.), расщепляются до аминокислот.

Жиры, поступившие в виде триглицеридов, фосфолипидов, гликолипидов, холестерина и стероидов, в организм с помощью липаз и фосфолипаз в процессе полостного пищеварения гидролизуются до жирных кислот и моноглицеридов.

В конце мембранного (пристеночного) пищеварения осуществляется активный перенос мономолекулы через мембрану энтероцита в кровь и лимфу. Как правило, вблизи фермента-гидролазы находится транспортный механизм, который и осуществляет процесс активного

всасывания.

Всасывание осуществляется на всем протяжении ЖКТ, но с различной интенсивностью и избирательностью. Большая часть гидролизированных веществ всасывается в тонком кишечнике. Но все отделы тонкой кишки участвуют во всасывании. Так, например, в норме дистальные отделы в процессе всасывания не участвуют и лишь при повреждении проксимальных отделов кишки дистальные отделы берут эту функцию на себя (саногенетический механизм).

Кровоснабжение тонкого кишечника обеспечивает в основном верхняя брыжеечная артерия, но двенадцатиперстная кишка снабжается чревной артерией, а концевой отдел подвздошной кишки — нижней брыжеечной артерией. Ответвления этих сосудов образуют центральные сосуды ворсинок, которые разветвляются на субэпителиальные капилляры. На тонкий кишечник приходится 10—15% крови, составляющей ударный объем сердца. После приема пищи кровоток увеличивается на 30—130% в зависимости от характера и объема пищи. Он распределяется таким образом, что повышенный приток крови всегда направлен к участку, где в данный момент находится основная масса химуса.

Моторика тонкого кишечника зависит от собственной активности гладкомышечных клеток, а также от влияния вегетативной нервной системы и многочисленных гормонов, в основном желудочно-кишечного происхождения. Прежде всего, здесь продолжается перемешивание и продвижение химуса по направлению к толстому кишечнику. Это передвижение может быть различным по скорости и виду движений.

Переваривание и всасывание в желудочно-кишечном тракте в большой степени зависят от изменений конфигурации его стенок, связанных с сокращением и расслаблением их мускулатуры. Продвижение пищевого комка от орального отверстия к анальному обусловлено *пропульсивной перистальтикой* — волнообразно распространяющимися по кишке сокращениями циркулярных мышц, которым, как правило, предшествует волна расслабления. Перистальтические движения — движение волны циркулярных сокращений при расслаблении продольной мускулатуры (химус движется в аборальном направлении со скоростью 0,1—3см./сек.). Перемешиванию пищевого комка с пищеварительными соками способствуют:

а) *непропульсивная перистальтика*, распространяющаяся лишь на небольшое расстояние;

б) *ритмическая сегментация* — периодическое циркулярное сокращение отдельных участков (сегментов) кишки;

в) *маятникообразные сокращения* — сочетание продольных и циркулярных сокращений (химус движется вперед-назад).

Сегментация означает одновременное сокращение циркулярных мышц то в одних, то в других близко расположенных участках кишки, чередующихся с участками расслабления. Поскольку при этом частота сокращений уменьшается в направлении от верхних отделов кишечника к нижним, содержимое кишечника благодаря непропульсивной перистальтике медленно перемещается в сторону анального отверстия.

Различные в функциональном отношении отделы пищеварительного тракта отделены друг от друга за счет тонического сокращения и периодического расслабления специализированных участков — *сфинктеров*. Например, между пищеводом и желудком находится нижний сфинктер пищевода, а между подвздошной кишкой и слепой — илеоцекальная заслонка. Благодаря сокращениям этих сфинктеров пища продвигается только в одном направлении. Пищевой комок после прохождения его по пищеводу попадает в желудок, где происходит дальнейшая его обработка.

Секреция тонкого кишечника обеспечивает полостной и пристеночный гидролиз белков, жиров и углеводов, с помощью кишечного сока, которого за сутки продуцируется 2,5 литра. В 12-перстной кишке его продукция осуществляется за счет бруннеровых желез, расположенных проксимальной части кишки, а в дистальной ее части. А также в тощей и подвздошной кишке — за счет либеркюновых желез. РН кишечного сока=7,2—8,6. В нем присутствуют свыше 20 видов ферментов, в том числе протеазы (карбоксипептидазы, аминопептидазы, дипептидазы), амилаза, мальтаза, инвертаза, липаза. Кроме перемешивания и переваривания химуса, в тонком кишечнике осуществляется всасывание гомогенизированного и переваренного материала, механизмы которого были описаны выше.

Всасывание в тонком кишечнике обеспечивает всасывание воды, ионов Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} . Конечными продуктами расщепления углеводов являются глюкоза, галактоза и фруктоза. Альдогексозы, глюкоза и галактоза всасываются путем активного транспорта, сопряженного с переносом Na^+ , а всасывание фруктозы носит пассивный характер и происходит путем облегченной диффузии. Глюкоза и галактоза также могут всасываться путем пассивного переноса при высокой их концентрации в просвете кишечника. Такая концентрация обычно создается при употреблении богатой углеводами пищи. Всасывание гексоз происходит относительно быстро, хотя и медленнее, чем гидролитическое

расщепление углеводов.

Примерно 50—60% белков пищи всасывается в двенадцатиперстной кишке и около 30%-по мере прохождения химуса до подвздошной кишки, т. е. 80—90% экзогенных и эндогенных белков всасывается в тонком кишечнике. Только около 10% белков достигает толстого кишечника, где они расщепляются под действием бактерий. Небольшое количество белка выделяется с калом, но эта часть белка приходится на слущивающиеся клетки, а не на не переваренные остатки пищи. Интактные молекулы белка поглощаются в очень небольшом количестве путем пиноцитоза. Всасывание по этому пути не имеет значения для усвоения белков, но может играть важную роль в связи с иммунореактивностью, приводя к сенсibilизации и аллергии. Пептиды всасываются в виде ди- и трипептидов путем пассивного переноса или активного транспорта с участием переносчиков. В тонком кишечнике жиры стимулируют выделение клетками слизистой холецистокинина, активирующего секрецию ферментов поджелудочной железы и сокращения желчного пузыря.

Количество липазы, поступающей с панкреатическим соком, так велико, что к тому моменту, когда жир достигает середины двенадцатиперстной кишки, 80% его оказывается гидролизованным. В связи с этим нарушение переваривания жиров, связанное с недостаточностью липазы, не выявляется вплоть до полного прекращения деятельности поджелудочной железы или сильного ее разрушения. Жиры всасываются так эффективно, что 95% триглицеридов (но лишь 20—50% холестерина) поглощается уже из просвета двенадцатиперстной кишки и верхнего отдела тощей кишки.

Поджелудочная железа. После эвакуации из желудка в тонкий кишечник пища подвергается интенсивному перевариванию, и решающую роль в этом процессе играет *экзогенная секреция* поджелудочной железы. Наиболее важные компоненты панкреатического сока — это бикарбонат, нейтрализующий кислый химус, и пищеварительные ферменты, расщепляющие основные вещества в составе пищи. Секрецию сока поджелудочной железы регулируют в основном гормоны секретин и холецистокинин (ХЦК), а также блуждающий нерв. Поджелудочная железа, имеющая массу около 110 г, способна выделять в сутки 1,5 л секрета. Главный проток поджелудочной железы проходит через всю железу и открывается в двенадцатиперстную кишку.

Секреция поджелудочной железы. Панкреатический сок содержит электролиты Na, K, Cl, Ca, Mg, Zn, -HCO_3 , а также сульфаты и фосфаты,

pH=8,2. Ферменты панкреатического сока представляют собой главным образом гидролазы, с преобладанием протеолитических пептидаз. Пептидазы (трипсиноген, химотрипсиноген, эластаза, экзопептидазы, аминопептидазы) и фосфолипаза секретируются в виде предшественников, активирующихся под действием энтерокиназы 12-перстной кишки. Липаза, амилаза и рибонуклеаза — в активной форме. Кроме того, активированный трипсин активирует путем автокатализа другие протеазы. В панкреатическом соке содержится ингибитор активации трипсиногена в тканях поджелудочной железы, а также ингибитор трипсина, который эффективно блокирует действие трипсина в поджелудочной железе и таким образом препятствует ее самоперевариванию. Активацию катализирует энтерокиназа-эндопептидаза, выделяемая слизистой двенадцатиперстной кишки. Энтерокиназа катализирует превращение трипсиногена в трипсин, после образования которого процесс уже путем автокатализа. Кроме того, трипсин активирует и другие протеазы. В панкреатическом соке присутствует

Печень и желчная система играют важную роль в осуществлении функций ЖКТ. Это, прежде всего, желчеобразование. Желчь состоит из воды, минеральных солей, слизи, липидов холестерина и лецитина, желчных кислот и пигмента билирубина. Функции желчи: а) желчные кислоты в ее составе являются эмульгаторами жира в 12-перстной кишке и растворяют продукты гидролиза жиров, б) способствует всасыванию и ресинтезу триглицеридов (участвуют в образовании мицелл и хиломикронов), в) повышает активность ферментов панкреатического сока, особенно липазы, г) усиливает гидролиз и всасывание белков и углеводов, д) стимулирует моторно-секреторную функцию тонкого кишечника, е) стимулирует пролиферацию и слущивание энтероцитов, з) инактивируют пепсин в 12-перстной кишке, оказывают бактерицидное действие, с ней выводятся конечные продукты обмена, например, билирубин (конечный продукт распада гемоглобина), подлежащий выведению из организма.

Клетки печени (*гепатоциты*), забирая из крови (активно и пассивно) воду, электролиты, креатинин, глюкозу, витамины и т. д. синтезируют холестерин (80% от общего содержания), из которого впоследствии синтезируются первичные *желчные кислоты*. Сам холестерин является компонентом желчи и необходим для образования мицелл и хиломикронов. Под влиянием кишечной микрофлоры из первичных желчных кислот образуется более 20 разновидностей желчных (вторичных) кислот. Большая часть их уходит с калом, но две: дезоксихолевая и литохолевая всасываются

в кровь и через систему воротной вены опять попадают в печень и в желчь, составляя 80—90% всего количества желчных кислот в желчи. Данный путь желчных кислот получил название *энтерогепатического круга*. Все желчные кислоты и их соли находятся в связи с гликоколом и таурином.

Желчные пигменты являются конъюгатами *билирубина* — продуктами распада эритроцитов и метаболизма гемоглобина. Билирубин, не растворимый в воде (не прямой), в гепатоцитах связывается (конъюгируется) с глюкуроновой кислотой, образуя водорастворимое не токсичное соединение, которое легко выводится с желчью (прямой билирубин). В кишечнике под действием микрофлоры он опять распадается на уробилиноген (всасывается в кровь и выводится почками и опять желчью) и стеркобилиногены (95% от всего изначального количества билирубина), который выводится скалом. Вырабатываемая непрерывно гепатоцитами желчь накапливается в желчном пузыре. Интенсивность образования желчи стимулируется приемом пищи (особенно жирной), а также действием секретина, гастрина, холецистокинин-панкреозимина. Стимулирует выработку желчи также влияние вагуса. Все вышеперечисленные стимулы, а также увеличение в крови титра самих желчных кислот, повышают также и выделение накопленной желчи из желчного пузыря (активация моторики). Тормозят секрецию и выделение желчи симпатические влияния, глюкагон, кальцитонин и ВИП.

В толстом кишечнике происходит окончательное микрофлорное переваривание (целлюлоза, пектины и лецитины), всасывание переваренных веществ (в основном воды и электролитов) и формирование каловых масс. Толстый кишечник человека имеет в длину 120 — 150см; его диаметр составляет 6—9см в области слепой кишки и уменьшается в дистальных отделах. Разные отделы толстого кишечника выполняют специальные функции. В слепой кишке, где химус еще имеет жидкую консистенцию, преобладает бактериальное расщепление и всасывание воды. Эти процессы продолжаются в восходящей, поперечной и нисходящей кишках. Продвигаясь по ним, содержимое кишечника приобретает все более плотную консистенцию. Сигмовидная и прямая кишки служат главным образом резервуарами. Толстый кишечник ограничен двумя сфинктерами — илеоцекальной (баугиниевой) заслонкой на проксимальном конце, и анальным сфинктером, на дистальном. Последний состоит из внутреннего кольца гладких мышц и наружного кольца поперечнополосатых мышц.

В проксимальном отделе толстого кишечника продольный слой мышц

состоит из трех полос (*теней*) по 0,8см шириной. Благодаря тонусу этих мышц и локальным сокращениям циркулярных мышц, в толстом кишечнике образуются серии вздутий (*гаустр*) и перетяжек. Начиная с сигмовидной кишки, продольные мышцы опять покрывают поверхность кишечника сплошным слоем и, соединяясь в дистальном отделе, переходят в мышечную оболочку прямой кишки. В слизистой оболочке толстого кишечника отсутствуют ворсинки, подобные ворсинкам тонкого кишечника, но имеются микроворсинки. Слизистая оболочка образует крипты глубиной 0,7мм, выстланные эпителиальными клетками, многочисленными слизистыми клетками и небольшим числом эндокринных клеток. Клетки мигрируют со дна крипты к ее вершине и здесь слущиваются. Весь процесс занимает 5—7 дней, т. е. несколько больше, чем в тонком кишечнике. Собственная пластинка обильно снабжена лимфоидной тканью и плазматическими клетками, особенно в области *аппендикса*, где она получила название «*кишечных миндалин*». Обилие лимфоидной ткани в кишечнике имеет большое значение в связи с присутствием здесь большой популяции бактерий.

Принцип организации моторно-секреторной активности толстого кишечника такой же, как и у вышележащих отделов ЖКТ, хотя и есть свои особенности. Для толстого кишечника характерны маятникообразные, перистальтические, пропульсивные и антиперистальтические движения, описанные при рассмотрении функции желудка и тонкого кишечника. После поступления каловых масс в прямую кишку возникает рефлекторный акт дефекации. Характер и частота сокращений толстого кишечника определяются изменениями потенциалов гладкомышечных клеток, т. е. медленными волнами, связанными с их потенциалами действия, и модулирующим воздействием вегетативной нервной системы (ВНС) и желудочно-кишечных полипептидов.

Всасывание в толстом кишечнике происходит по ходу движения жидкого химуса, который превращается в плотные каловые массы в результате деятельности бактерий и всасывания воды. За день в слепую кишку вместе с химусом поступает 1—1,5 л жидкости. Около 90% этого объема всасывается в толстом кишечнике и только около 100 мл выделяется с калом. При постепенном поступлении жидкости может всосаться значительно больше воды (до 5л.), и только после превышения этого объема (например, в результате секреторных процессов в тонком кишечнике) наблюдается «диарея переполнения».

Электролиты и вода всасываются в толстой кишке чрезвычайно эффективно даже против очень высокого осмотического градиента. Ионы

натрия поступают в клетки путем простой диффузии за счет большого градиента концентраций и разности потенциалов. Ионы калия выходят по электрохимическому градиенту из межклеточного пространства в просвет кишечника через относительно проницаемые для них плотные контакты. Несмотря на высокую концентрацию ионов калия в клетке, лишь небольшая часть их диффундирует в просвет кишечника непосредственно через клеточную мембрану.

1.2. «Рецептором результата».

Начальным звеном «рецептора результата» являются сенсорные окончания, регистрирующие вид, запах и, наконец, вкусовые ощущения, связанные с ожиданием пищи и представлением о ней. Именно эти афферентные сигналы инициируют в разных участках мозга нервные очаги возбуждения, которые формируют импульсы, передающиеся в желудок по блуждающему нерву. Они вызывают секрецию гормона гастрина, который, в свою очередь, стимулирует клеточные рецепторы клеток-эффекторов желудка, обуславливая моторно-секреторную деятельность ЖКТ (цефалическая фаза).

В дальнейшем растяжение желудка поступающей в него пищей и химическое воздействие определенных компонентов пищи возбуждает механо- и хеморецепторы ЖКТ (желудочная фаза). Моторно-секреторную деятельность желудка стимулируют также растяжение тонкого кишечника и присутствующие в нем продукты переваривания белков (механо-, хемо- и водородные Н- рецепторы кишечника). Основными химическими стимуляторами секреции в желудочной фазе служат продукты переваривания белков -пептиды, олигопептиды и аминокислоты, особенно триптофан и фенилаланин, а также кальций и другие вещества, в том числе ионы магния, алкоголь и кофеин. Кроме того, стимуляция и ингибирование моторно-секреторной деятельности ЖКТ осуществляются и посредством гормонов (стимуляция — энтерооксинтин) через возбуждение или блокирование клеточных рецепторов моторно-секреторных клеток ЖКТ. Например, кислая среда в антральном отделе (рН ниже 3,0) угнетает секрецию гастрина в желудочной фазе. Существенный ингибирующий эффект оказывают кислоты, жиры и гипертонические растворы, под действием которых слизистая кишечника секретует гормоны секретин и бульбогастрон, подавляющие секрецию желудка.

Особую роль в организации **«рецептора результата»** и **«обратной аффертации»** играет метасимпатическая система, которая представлена интрамуральными сплетениями на органах ЖКТ. Именно рецепторы этих сплетений и афферентные волокна чувствительных нейронов

локализованных на поверхности и в стенках органов ЖКТ и формируют большую часть регуляторного сигнала.

1.3. «Обратная афферентация».

Главным нервом, обеспечивающим обратную афферентацию для ФС питания, является блуждающий нерв. Афферентные стимулы, связанные с растяжением желудка, передаются по блуждающему нерву, а также посредством местных (интрамуральных) рефлексов. Основная химическая афферентация осуществляется в основном посредством выделения гастрин G-клетками антрального отдела. Кроме того, всемиостальными стимулирующими или блокирующими гомонами и гуморальными агентами ЖКТ (энтерооксинтин, секретин, бульбогастрон).

Парасимпатическая иннервация посредством вагуса широко представлена в ЖКТ. Преганглионарные волокна блуждающего нерва, выходящие из продолговатого мозга, иннервируют пищевод, желудок, тонкий кишечник, проксимальный отдел толстого кишечника, печень, желчный пузырь и поджелудочную железу, а волокна, выходящие из крестцового отдела спинного мозга, иннервируют сигмовидную кишку, прямую кишку и область анального отверстия. Парасимпатические нервные волокна, иннервирующие желудочно-кишечный тракт, оканчиваются в ганглиях интрамуральных сплетений или в ганглиях, расположенных в стенках слюнных желез и печени. Нейромедиатором в преганглионарных нервах служит ацетилхолин, который взаимодействует с никотиновыми рецепторами, локализованными на мембранах ганглионарных клеток. Ацетилхолин служит медиатором и в постганглионарных нервных окончаниях, но в этом случае он взаимодействует с мускариновыми рецепторами эффекторных клеток.

Симпатические преганглионарные нервные волокна, иннервирующие желудочно-кишечный тракт, выходят из 5-12-го грудных и 1-3-го поясничных сегментов спинного мозга. Они оканчиваются в чревном ганглии (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка и поджелудочная железа), верхнем брыжеечном ганглии (тонкий кишечник и верхняя часть толстого кишечника) и нижнем брыжеечном ганглии (нижний отдел толстого кишечника и анальное отверстие). Нейромедиатором в преганглионарных волокнах служит ацетилхолин, а в постганглионарных — норадреналин. Симпатические постганглионарные волокна, иннервирующие кишечник, непосредственно влияют на его резистивные и емкостные сосуды (сужение), на гладкомышечные сфинктеры (сокращение), продольные и циркулярные мышцы (ослабление моторики), пищеварительные железы (снижение

секреции).

Гормоны и пептиды желудочно-кишечного тракта. Огромную роль в регуляции моторно-секреторной деятельности ЖКТ играют интерстициальные гормоны и парагормоны. Они продуцируются клетками, разбросанными в различных отделах ЖКТ, и относятся к системе АПУД. Особо надо отметить, что гуморальная секреция ЖКТ, во-первых, зависит не столько от концентрации гормона (вещества) в крови, сколько от прямого взаимодействия компонентов пищи с секреторными клетками ЖКТ. Во-вторых, у гуморальных веществ ЖКТ относительно более широко представлен паракринный путь воздействия (гормоны диффундируют из секреторных клеток к соседним эффекторным). Желудочно-кишечный тракт относится к органам, наиболее подверженным гормональным влияниям, как по разнообразию действующих на него гормонов, так и по диапазону их эффектов. К настоящему времени в слизистой желудочно-кишечного тракта и в поджелудочной железе обнаружено 18 видов клеток, вырабатывающих важные для функций желудочно-кишечного тракта гормоны или пептиды. К классическим гормонам желудочно-кишечного тракта относятся гастрин, секретин и холецистокинин; высвобождаясь в кровь под действием специфических стимулов, эти вещества воздействуют на определенные эффекторные органы.

Гастрин секретруется G-клетками преимущественно в пилорическом отделе желудка под воздействием химических и механических раздражителей. Гастрин вызывает выделение желудочного сока с высокой кислотностью, но со сравнительно низким содержанием протеолитических ферментов. Он стимулирует выработку ферментов в поджелудочной железе и усиливает отделение панкреатического сока, увеличивает желчевыделение, угнетает всасывание кишечного содержимого (тормозит в тонкой кишке абсорбцию глюкозы, натрия и воды, но усиливает выделение калия), стимулирует моторную деятельность желудка и пропульсивную активность кишечника.

Холецистокинин вырабатывается специализированными клетками двенадцатиперстной, а также тощей и подвздошной кишок. Он сокращает стенки желчного пузыря и стимулирует внешнесекреторную функцию поджелудочной железы. Высокие концентрации холецистокинина найдены в периферической и центральной НС (мозговой холецистокинин модулирует чувства насыщения, аппетита).

Секретин стимулирует панкреатическую секрецию (бикарбонат).

Мотилин — гормон, основным источником которого служит слизистая верхних отделов тонкого кишечника, играет особую роль в регуляции моторики ЖКТ. Высвобождение мотилина происходит под влиянием щелочей и находится под контролем холинергической системы. Основной функцией мотилина является регуляция моторной активности желудка и кишечника. Прокинетическое действие мотилина определяется его стимулирующим влиянием на холинергические нервные окончания ЖКТ. Мотилин усиливает тонические сокращения мышц тонкой кишки, ускоряет эвакуацию пищи из желудка, стимулирует электрическую и моторную активность толстой кишки

Кроме собственно гормонов в ЖКТ функционирует множество биологически активных пептидов, также выполняющих роль постганглионарных медиаторов; это, например, вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), энкефалины, соматостатин, вещество P, серотонин и т. д.

Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) обнаруживается в нервных образованиях всего пищеварительного тракта — от пищевода до прямой кишки, а также в ЦНС, легких и других органах. ВИП тормозит желудочную секрецию, стимулирует выделение поджелудочной железой воды и бикарбоната, активизирует секрецию кишечного сока, ингибирует всасывание воды и солей в тонкой и толстой кишках. Он способен вызывать вазодилатацию, расширение бронхиол, стимулировать высвобождение гормонов из поджелудочной железы и передней доли гипофиза, активировать глюкогенез и гликогенолиз. В последние годы доказано также существование целого ряда биологически активных пептидов, которые, не будучи классическими гормонами, действуют на желудочно-кишечный тракт в основном так же, как гормоны. Некоторые из этих пептидов действуют паракринным путем, т. е. диффундируют из клеток, в которых они образуются, к соседним эффекторным клеткам, что не сопровождается повышением их концентрации в сыворотке.

Соматостатин угнетает желудочную и панкреатическую секрецию.

Панкреатический полипептид угнетает панкреатическую и желчную секрецию.

Урогастрон и *энтеролюкагон* угнетают желудочную и панкреатическую секрецию.

Глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП) активизирует выделение инсулина.

Нейропептиды: нейротензин -угнетает секрецию и сужает сосуды.

Вещество P — стимулирует слюнные железы и сокращение гладких

мышц.

Раньше считали, что некоторые нейропептиды (энкефалины, эндорфины) присутствуют только в мозге, но теперь их рецепторы обнаружены и в кишечнике.

Энкефалины и эндорфины -расслабляют гладкую мускулатуру.

Гистамин — одним из важнейших биогенных аминов который образуется в основном в тучных клетках. Он стимулирует секрецию соляной кислоты, пепсиногена и слизи желудочного сока; в кишечнике гистамин угнетает всасывание и стимулирует секрецию воды; оказывает непосредственное стимулирующее влияние на гладкие мышцы кишечника. Нейропептиды действуют нейрокринным путем, т. е. высвобождаясь из нервных окончаний в местах их действия.

Другой БАП *серотонин* в значительных количествах содержится в тромбоцитах, тучных клетках кожи, в ткани легких, селезенки, почек, печени, в разных отделах ЦНС, но 95% всего серотонина организма синтезируется в энтерохромаффинных клетках ЖКТ. Серотонин ингибирует выработку соляной кислоты и стимулирует секрецию слизи в желудке, угнетает сокращение пилорического отдела желудка и дистальной части толстой кишки, стимулирует сократительную активность тонкой кишки, угнетает всасывание и увеличивает секрецию воды и электролитов в кишечнике.

Высвобождение гормонов или пептидов может происходить при участии блуждающего нерва. Кроме того, эндокринные клетки желудочно-кишечного тракта обладают рецепторами, которые взаимодействуют со специфическими веществами, находящимися в просвете кишечника. Под действием этих веществ из базальных частей клеток высвобождаются гранулы с гормонами, поступающими затем в капилляры. Регуляция образования гормонов в желудочно-кишечном тракте отличается от таковой в других эндокринных системах тем, что секреция гормонов зависит не столько от концентрации гормонов или пептидов в крови, сколько от прямого взаимодействия компонентов пищи с эндокринными клетками пищеварительного тракта.

1.4.«Центральная архитектура» ФС питания.

Центральная архитектура ФС питания объединяет в своем составе разноуровневые структуры управления, которые объединены общим функциональным предназначением под названием «пищевой центр». Пищевой центр — это совокупность нейронов, расположенных на разных уровнях ЦНС, регулирующих деятельность ЖКТ и обеспечивающих пищедобывающее поведение. Пищевой центр состоит из нескольких

отделов, которые представляют собой воспринимающий и реагирующий аппарат и включают в себя:

1. *Спинальный* — ядра нервов, иннервирующих весь ЖКТ;

2. *Центры ПНС (тазовый нерв)* — иннервируют часть толстого кишечника, включая прямую кишку.

Эти центры не имеют большого самостоятельного значения, т. к. возбуждаются под влиянием импульсов из вышележащих отделов ЦНС.

3. *Бульбарный уровень* — на нем комплексный пищевой центр (КПЦ), который представлен ядрами V, VII, IX, X пар черепно-мозговых нервов. В понятие КПЦ включаются и отдельные нейроны ретикулярной формации продолговатого мозга.

Этот уровень регулирует моторную, секреторную и всасывательную функции всего ЖКТ.

4. *Гипоталамический уровень*: (диэнцефальный) ядра гипоталамуса, при возбуждении которых возникают специфические проявления организма:

4.1. центр голода — латеральные ядра гипоталамуса — при их раздражении возникает чувство голода (гиперфагия), животное не отходит от еды (булимия);

4.2. центр насыщения — вентромедиальные ядра — при их возбуждении — ощущение сытости, при их разрушении — нет насыщения;

4.3. центр жажды — фронтальные ядра, содержат нейроны с выраженной осмотической чувствительностью.

Кроме промежуточного мозга, в возникновении тех или иных состояний играют роль зрительные бугры (эмоциональная окраска).

5. *Подкорковый уровень*: образование лимбической системы и некоторые базальные ганглии. Этот уровень обеспечивает пищевые инстинкты и пищедобывательное поведение.

6. *Корковый уровень* — нейроны мозгового отдела обонятельной и вкусовой систем + полимодальные нейроны коры головного мозга. Обеспечивают определенные субъективные ощущения, условнорефлекторную реакцию пищеварительной системы; более совершенное приспособление пищеварительной системы к окружающей среде.

Функции пищевого центра:

1. Регулирует секреторную, моторную, всасывательную функции ЖКТ.

2. Обеспечивает пищедобывательное поведение и пищевую мотивацию.

3. Обеспечивает общие ощущения: голод, насыщение, аппетит, жажду.

Кроме пищевого центра, который представлен структурами ЦНС, к «центральной архитектонике» ФС питания можно смело отнести энтеральную нервную систему — отдел метасимпатической вегетативной нервной системы, регулирующий моторно-секреторную деятельность ЖКТ. Она представляет собой скопление нервных клеток и нервных окончаний (более 100 миллионов нейронов), располагающихся в оболочках полых органов ЖКТ (пищевод, желудок, тонкая и толстая кишка, выводящие желчные и панкреатические протоки, сфинктер Одди и др.). Основные составляющие части энтеральной нервной системы — сети нервных узлов, густо соединенных между собой и расположенных в определенном слое оболочки полого органа, называемые *сплетениями*: ауэрбахово (*межмышечное*) и мейсснерово (*подслизистое*) сплетения. Кроме ауэрбахова и мейсснерова сплетений, к основным сплетениям энтеральной нервной системы относится *подсерозное сплетение*, располагающееся между серозной и мышечной оболочками. Эфферентные волокна ауэрбахова сплетения оканчиваются на клетках гладких мышц продольных и циркулярных слоев; они регулируют тонус мышц и ритм их сокращений. Подслизистое сплетение регулирует в основном секреторную активность эпителиальных клеток. Аfferентные волокна обоих сплетений передают сенсорные сигналы от механорецепторов и болевых рецепторов в центральную нервную систему. Кроме того, как и блуждающий нерв, так и симпатические нервы содержат также висцеральные аfferентные волокна. Сигналы, поступающие по этим волокнам в центральную нервную систему, участвуют в возникновении ощущений или в запуске безусловных рефлексов.

Нервная система кишечника устроена сложно и фактически представляет собой автономный мозг (кишечный мозг). Кишечный мозг хотя и находится в постоянном контакте и в определенной соподчиненности со структурами ЦНС, все же работает независимо от него. Именно он управляет всеми процессами пищеварения, разгружая ЦНС от лишней работы.

ЦНС же работает подобно центральному компьютеру, получая через висцеральные аfferентные нервы информацию о функциональном состоянии ЖКТ и изменяя это состояние в соответствии с потребностями организма. Иными словами, ЦНС выполняет функции стратегического управления, при этом не столько непосредственно управляя отдельными мотонейронами, сколько модулируя программы, заложенные в нейронных контурах, и их выполнение энтеральной нервной системой.

1.5.Полезный приспособительный результат.

Подводя итог морфофункциональному описанию ФС питания, следует сказать, что ее полезным приспособительным результатом, необходимым для успешного выживания и обеспечивающим адаптивный эффект, ведущим фактором образования ФС и показателем ее деятельности являются: а) оптимальное расщепление (переваривание) питательных веществ, поступающих в организм; б) полное их всасывание (усвоение); в) выведение продуктов не переваренных и не усвоенных веществ из организма. Именно для этой цели служит оптимально адекватная механическая, моторно-секреторная, всасывательная и выделительная деятельность ЖКТ.

2. Системные компенсаторно-приспособительные реакции.

Вследствие общих механизмов регуляция моторно-секреторной деятельности желудочно-кишечного тракта системные КПР также носят общий и системный характер. Принцип организации КПР, который выражается прежде всего в усилении или ослаблении моторно-секреторной активности ЖКТ, сформулировал П. Г. Богач: «адекватный (пища) раздражитель вызывает, соответственно, адекватное возбуждение моторно-секреторной деятельности в данном месте и ниже, активность вышерасположенных отделов при этом тормозится» (рефлексы пищеводно-кишечный, желудочно-кишечный, ректо-энтеральный). Миоэлектрический двигательный комплекс (*миогенный пейсмейкер*) формируется в гладкомышечных клетках. Функционирует он автономно, но может подвергаться модифицирующему воздействию со стороны метасимпатической и вегетативной нервной системы (усиление моторики под воздействием парасимпатических нервов и ослабление под действием симпатических), а также интерстициальных гормонов.

Функциональная организация КПР моторно-секреторной активности ЖКТ. Желудочную секрецию можно разделить на базальную (в голодную фазу) и стимулированную (пищеварительную). Натощак секретуется незначительное количество желудочного сока. Секреция желудочного сока натощак составляет у человека 10% того количества, которое секретуется при максимальной стимуляции. Перерезка блуждающего нерва или удаление антрального отдела желудка, содержащего G-клетки (секретирует гастрин), приводит к полному прекращению базальной секреции, из чего следует, что она стимулируется гастрином и зависит от фонового тонуса блуждающего нерва.

Адекватным стимулом для секреции служит прием пищи. Воздействие пищи начинается еще до ее приема и продолжается после того, как он

закончится. Процесс секреции включает цефалическую (мозговую), желудочную и кишечную фазы, которые до некоторой степени перекрываются. Наибольшее количество сока выделяется на белковую, меньше — на углеводную, и еще меньше — на жирную пищу.

Цефалическая фаза. Начало этой фазы связано с ожиданием пищи, представлением о ней, ее видом или запахом и, наконец, вкусовыми ощущениями. Возникающие соответственно в разных участках мозга нервные импульсы передаются в желудок по блуждающему нерву. При перерезке блуждающего нерва цефалическая фаза исчезает. Предполагают, что секрецию вызывает гастрин, высвобождающийся под действием блуждающего нерва, поскольку денервация антрального отдела желудка практически блокирует секрецию. Скорость секреции в цефалической фазе составляет 40—50% максимальной.

Желудочная фаза. Желудочную фазу секреции вызывает растяжение желудка поступающей в него пищей и химическое воздействие определенных компонентов пищи. Стимулы, связанные с растяжением желудка, передаются по нервным путям, причем и афферентные, и эфферентные сигналы по блуждающему нерву и посредством местных (интрамуральных) рефлексов. Химическая стимуляция осуществляется в основном посредством выделения гастрин G-клетками антрального отдела. Основными химическими стимуляторами секреции в желудочной фазе служат продукты переваривания белков — пептиды, олигопептиды и аминокислоты, особенно триптофан и фениланин, а также кальций и другие вещества, в том числе ионы магния, алкоголь и кофеин.

Кишечная фаза. Желудочную секрецию стимулируют также растяжение тонкого кишечника и присутствующие в нем продукты переваривания белков. Механизм стимуляции имеет главным образом гормональную природу, при этом активным гормоном считается энтерооксинтин. В регуляции желудочной секреции важную роль играют, кроме того, ингибиторные воздействия. Кислая среда в антральном отделе (рН ниже 3,0) угнетает секрецию гастрин в желудочной фазе. Существенный ингибирующий эффект оказывает тонкий кишечник. Здесь механизм угнетения индуцируют кислоты, жиры и гипертонические растворы, под действием которых слизистая кишечника секретует гормоны секретин и бульбогастрон, подавляющие секрецию желудка. Жиры угнетают секрецию желудочного сока только после их гидролиза, причем наиболее сильным действием обладают свободные жирные кислоты с длиной цепи более десяти углеродных атомов. В этом механизме участвуют, очевидно, нейроны, причем медиаторами служат нейротензин

и ГИП. По мере переваривания пищи в желудке под действием особой перистальтической волны (пропульсивная волна), повышающее желудочное давление, открывается пилорический сфинктер, и порция химуса переходит в 12-перстную кишку.

В структуре КПР моторно-секреторной деятельности тонкого кишечника влияние ЦНС по сравнению с вышележащими отделами представлено слабее, но относительно сильно влияние местных регуляторов: гуморальных и нервных. Последние представлены метасимпатической системой. Как во внутренней, так и во внешней нервной регуляции моторики тонкого кишечника особенно важную роль играет ауэрбахово сплетение. Медиатором в этой системе служит ацетилхолин, угнетающий активность слоя циркулярных мышц, от которой зависит двигательная активность тонкого кишечника. В физиологических условиях временное прекращение тормозного действия ацетилхолина, по видимому, обеспечивается ВИП. На слой продольных мышц АХ оказывает противоположное действие, т. е. стимулирует его сокращения. Внешняя иннервация играет в регуляции моторики тонкого кишечника второстепенную роль. Симпатические нервные волокна, выходящие из сегментов Т 9—10 спинного мозга и из синапса чревного и брыжеечного ганглиев, угнетает двигательную активность тонкого кишечника, а блуждающий нерв стимулирует ее.

КПР панкреатической секреции осуществляются нервным и гуморальным путем. Наиболее эффективным стимулятором секреции служат гормоны секретин и холецистокинин. Секретин в большей степени активизирует секрецию бикарбоната, ионов и воды, ХЦК в большей степени стимулирует секрецию ферментов. Точно так же действуют гастрин (по строению близок к ХЦК) и ВИП (по строению близок к секретину), но в меньшей степени, конкурируя с основными гормонами за эффекторные рецепторы. Слабой стимулирующей активностью обладает вещество Р и нейротензин. Панкреатические соматостатин и глюкагон угнетают секрецию панкреатического сока.

Нервная регуляция осуществляется блуждающим нервом, причем в качестве нейромедиатора наряду с ацетилхолином был идентифицирован ВИП. Стимуляция вагуса усиливает секрецию ферментов, а стимуляция симпатикуса (бета-адреностимуляция) — воды и ионов. Кроме того, симпатическая система регулирует кровоснабжение и трофику тканей поджелудочной железы, чем опосредованно влияет на регуляцию ее функциональной активности.

Функциональные КПР моторно-секреторной активности

толстого кишечника принимает участие вагус. Парасимпатические импульсы активируют сокращения толстого кишечника. Это связано с тем, что АХ вызывает деполяризацию мембран мышечных клеток, и при достижении потенциалом действия пороговой величины возникают медленные волны.

Симпатическая стимуляция и НА, напротив, вызывают гиперполяризацию, приводящую к расслаблению мышц. Посредством этих эффектов ВНС на моторику толстого кишечника может влиять ЦНС. На моторику толстого кишечника могут также влиять желудочно-кишечные полипептиды, которые либо усиливают (гастрин и ХЦК), либо угнетают ее (секретин, глюкагон). Наряду с ингибирующими нейронами, межмышечное нервное сплетение содержит стимулирующее холинергические и пептидергические нервные волокна, медиаторами в которых служат Р, энкефалин и соматостатин.

Подводя итог обсуждению КПП в ЖКТ, кратко повторим:

а) в формировании КПП мышечных слоев (моторики) основное участие принимают механорецепторы слизистой оболочки и межмышечное нервное сплетение (метасимпатическая нервная система), деятельность которого в свою очередь регулируется вагусом и симпатической системой (бета-адреностимуляция). В КПП перистальтики принимают участие также и гуморальные факторы, продукция которых зависит от вида и объема пищи. *Усиливают перистальтику* гастрин, мотилин, серотонин, инсулин, а *тормозят ее* — секретин, холецистокенин-панкреозимин, глюкагон, ЖИП, ВИП, бульбогастрон.

В формировании КПП секреторной активности принимают участие механо- и хеморецепторы слизистой оболочки и подслизистое нервное сплетение, деятельность которого в свою очередь регулируется (стимулируется) вагусом и симпатической системой (бета-адреностимуляция). В регуляции секреции принимают участие и гуморальные факторы, продукция которых зависит от вида и объема пищи. Подробное действие интерстициальные гормонов и БАВ на секрецию было описано выше. Выявлено, что в процессе регуляции моторно-секреторной деятельности ЖКТ центральная нейроэндокринная регуляция прогрессивно убывает в дистальном направлении ЖКТ, а местная наоборот нарастает.

КПП ЖКТ также могут реализовываться через изменение интенсивности всасывания. Прежде всего, усиление всасывания может происходить за счет увеличения синтеза в энтероцитах активного транспортера-трансмембранного белка-Р-гликопротеина. Он в большом

количестве экспрессирован в нормальных клетках, выстилающих кишечник и в клетках печени. Транспортёры типа Р-гликопротеина являются членами надсемейства самого большого и наиболее древнего семейства транспортёров, представленного в организмах от прокариотов до человека, функцией которых является транспорт широкого спектра веществ через вне- и внутриклеточные мембраны, включая продукты метаболизма, липиды и лекарственные вещества. Такие белки классифицируются как АТФ-связывающие кассетные транспортёры (АВС-транспортёры) на основании их последовательности и устройства АТФ-связывающего домена.

При этом может возникать явление «*пресистемный метаболизм*», или метаболизм (эффект) первого прохождения кишечной стенки. Явление, при котором концентрация вещества перед попаданием в кровеносное русло резко снижается. При этом если введенное вещество является субстратом Р-гликопротеина, его молекулы могут неоднократно поступать в энтероциты и выводиться из него, в результате чего вероятность метаболизма данного соединения в энтероцитах возрастает.

Следующая КПР механизма всасывания — пассивный перенос веществ через монослой энтероцитов (*диффузия, осмос, фильтрация*) — активно организмом не регулируется и целиком зависит от концентрационного градиента. Зависимость скорости диффузии вещества от его концентрации линейна. К процессу фильтрации — перенос раствора через пористую мембраны — относится также *облегченная диффузия* — перенос веществ с помощью транспортёров, т. е. специальных каналов или пор. Облегченная диффузия обладает специфичностью к субстрату. Зависимость скорости процесса при достаточно высоких концентрациях переносимого вещества выходит на насыщение, поскольку перенос очередной молекулы тормозится ожиданием, когда транспортёр освободится от переноса предыдущей. Поэтому за счет повышенного или уменьшенного синтеза специфического транспортёра может регулироваться интенсивность всасывания.

Особо следует остановиться на таких способах всасывания, как *эндоцитоз, экзоцитоз, рецепторопосредованный транспорт*. Эндоцитоз — везикулярный захват жидкости, макромолекул или небольших частиц в клетку с образованием из протоплазмы везикулы. С помощью эндоцитозного везикулярного механизма всасываются как высокомолекулярные соединения типа витамина В₁₂, ферритина и гемоглобина, так и низкомолекулярные — кальций, железо и др.

Существуют три механизма эндоцитоза: пиноцитоз, фагоцитоз и рецепторопосредованный эндоцитоз, или клатрин-зависимый эндоцитоз. Благодаря такому процессу клетки могут поглощать как крупные молекулы, так и различные ионы, не способные проникнуть через мембрану самостоятельно. Пиноцитоз довольно широко варьируемый по интенсивности процесс в клетках, функция которых связана с всасыванием. В некоторых клетках 100% плазматической мембраны поглощается и восстанавливается всего за час.

Эндоцитоз, осуществляемый с помощью клатрин-независимого и актин-зависимого механизма, предполагает перенос молекул с использованием специфических поверхностных рецепторов, интенсивность синтеза которых регулируется клеткой. Этот механизм включает в себя способность к специфичному концентрированию лиганда на поверхности клетки, а также ее рефрактерность: если специфический рецептор после связывания лиганда и его поглощения не возвращается на мембрану, клетка становится рефрактерной к данному лиганду, и всасывание уменьшается.

3. Основные патологические состояния и саногенетические реакции.

Вследствие системного характера организации пищеварительных процессов практически не существует изолированных поражений тех или иных отделов ЖКТ. В клинической практике выделяют заболевания отдельных пищеварительных органов, однако при расстройстве функции одного из них происходит перестройка работы всей системы ЖКТ и всей функциональной системы питания организма в целом.

Причины, вызывающие патологию ЖКТ, крайне разнообразны, что объясняется высокой реактивностью системы, ее функциональным полиморфизмом и сложностью регулирующих систем. ЖКТ находится в постоянном контакте с внешней средой, воздействия которой могут быть не всегда благоприятными (нарушение химических, физических, механических свойств пищи, неадекватность режима питания, инфекционные агенты, особенно геликобактер и т. д.). Но в норме ЖКТ адаптируется к этим воздействиям благодаря имеющимся у него защитным механизмам. Болезнь развивается там, где в силу тех или иных причин ослабевают защитные механизмы.

Это происходит тогда, когда нарушается центральная и вегетативная регуляция функций ЖКТ вследствие, например, центрального и/или сегментарного невроза. Стрессорные воздействия приводят к нарушениям

нервной и эндокринной регуляции, что вызывает изменения тех локальных процессов в ЖКТ, которые обеспечивают поддержание его целостности. Однако все причины можно классифицировать на три группы:

1. *Факторы воздействия химической и физической природы* (грубая и недоброкачественная, не сбалансированная по составу или температуре пища, яды, токсины, соли тяжелых металлов, радиация, лекарственные препараты и т. д.):

2. *Инфекционные факторы воздействия* (тиф, паратиф, дизентерия, геликобактер и т. д.);

3. *Факторы, вызывающие расстройство регуляции функциональной активности ЖКТ* (неврозы, эндокринные расстройства АПУД-системы, нарушение пищеварительной секреции печени и поджелудочной железы и т. д.).

По *патогенетическому признаку* все патологические нарушения могут быть сведены в три группы:

1. Нарушение моторно-секреторной (полостное пищеварение) функции.

2. Нарушение мембранного пищеварения.

3. Нарушение всасывания.

Конечно, это разделение довольно условно, так как при нарушении какого-либо из вышеприведенного перечня процесса, страдают все остальные. Так, расстройство моторно-секреторной функции, обязательно приведет к нарушению пристеночного пищеварения, всасывания и наоборот. Немаловажную роль в процессе развития патологии ЖКТ играют нарушения печеночной (желчь) и панкреатической экзогенной секреции.

1. Нарушение моторно-секреторной (полостное пищеварение) функции.

1.1. Нарушение панкреатической секреции.

Основными причинами нарушения внешней секреции поджелудочной железы являются: а) недостаточная продукция секретина при ахлоргидрии; б) невrogenное торможение (вагусное и симпатическое); в) развитие аллергических и аутоиммунных реакций; г) разрушение железы опухолью или травмой; д) закупорка или сдавление выводящего протока железы. Но наиболее частой причиной может быть воспаление различной этиологии. Панкреатит — острый (хронический) воспалительный процесс в поджелудочной железе. Как острый, так и (особенно) хронический панкреатит редко бывает изолированной патологией ЖКТ. Очень часто

панкреатиты сопровождают или являются следствием существующей воспалительной патологии ЖКТ (хронические гастриты, язвенная болезнь, дуодениты, желчекаменная болезнь). Это обусловлено непосредственной близостью расположения и тесной гормональной взаимосвязью железы с пораженными органами. Так, например, недостаток или избыток поступления НС1 в 12-перстную кишку (ДПК) постоянно стимулирует повышенный синтез секретина, холецистокинина и, следовательно, гиперсекрецию поджелудочной железы, что создает предпосылки для возникновения реактивного истощения или развития панкреатита. Чаще всего причиной острого панкреатита бывает ЖКБ. Естественное сообщение между общим желчным и панкреатическим протоками, при обтурации общего желчного протока желчным камнем на уровне стенки ДПК, является причиной заброса желчи в панкреатические протоки. Смесь желчи и активированного ею секрета поджелудочной железы, воздействуя на ее паренхиму, индуцирует цитолиз ее клеточных элементов и стромы.

Основным звеном патогенеза острого панкреатита является развитие процесса самопереваривания (аутодигестии) поджелудочной железы. Протеолитические ферменты железы (трипсиноген, хемотрипсиноген, проэластаза и неактивная форма фосфолипазы А активируются в поджелудочной железе, а не в просвете кишечника. Кроме желчи, факторами активации панкреатических протеаз в самой железе могут быть эндо- и экзотоксины (лекарства, алкоголь, гиперлипидемия), вирусные инфекции, ишемия, травма железы, заброс содержимого двенадцатиперстной кишки в проток поджелудочной железы, энтеропанкреатический рефлюкс.

Активированные протеазы теперь уже сами выступают факторами активации проферментов. Активированные проферменты поджелудочной железы, и трипсин в особенности, переваривают клеточные мембраны и вызывают *протеолиз*, что приводит к эмиграции крови в интерстиций, обуславливает отек, а также коагуляционный и жировой некроз стромы железы и ее дифференцированных клеток.

Главным саногенетическим механизмом является адекватное функционирование панкреатического ингибитора трипсина. Если же масса активированного трипсина превышает активность панкреатического секреторного ингибитора трипсина, это обуславливает аутодигестию поджелудочной железы. В этом случае в качестве СГР выступает активирование секреции панкреатического ингибитора трипсина.

Одним из звеньев патогенеза острого панкреатита является обструкция оттоку секрета по панкреатическому протоку, которая сама по себе

приводит к выходу ферментов поджелудочной железы в интерстиций паренхимы железы, после чего панкреатические ферменты появляются в крови после абсорбции в просвет лимфатических сосудов. *В качестве СГМ в этом случае можно рассматривать увеличение количества ингибиторов протеаз циркулирующей в плазме крови (альфа-2-макроглобулин, альфа-1-антитрипсин и др.).*

Аутодигестия железы приводит к ее первичной альтерации и развитию *воспаления* в железе, но по мере его развития, накопления флогенов и медиаторов воспаления оно может привести к вторичной альтерации, усугубляющей повреждение паренхимы и стромы железы. Недостаток ферментов приводит к нарушению пищеварения и всасывания. Особенно резко страдает переваривание и всасывание жира (потеря 60—80%), белка (потеря 30—40%). За счет резкого снижения секреции бикарбоната снижается ощелачивание химуса в 12-перстной кишке.

При развитии описанных выше явлений прежде всего организм стремится восполнить нарушение панкреатической секреции, используя *в качестве СГР активизацию секреторного процесса в интактных тканях железы и гидролитических и регуляторных ферментов других органов ЖКТ (пепсины желудка, протеазы и липаза тонкого кишечника, желчь).* Отмечается также повышение роли пристеночного пищеварения. Приспособление (усиление или ослабление) моторно-секреторной активности к потребностям изменившегося в условиях нарушения панкреатической секреции пищеварения. *В качестве СГР можно также рассматривать использование для активного пищеварения ранее не задействованных зон ЖКТ (нижние отделы тонкого кишечника, микрофлорное пищеварение толстого кишечника)*

В самой железе *в качестве СГМ ограничения воспаления* выступает наработка естественных АО (СОД, каталазы), лимитирующих разрушительное действие АФК как главных медиаторов воспаления. Усиливается ингибирование деструктивной функции клеток-эффекторов воспаления, блокирование медиаторов воспаления, активация микроциркуляции, улучшение дренажа (для уменьшения отека). Активация в условиях воспаления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы увеличивает количество ГК крови в очаге воспаления, что ведет к активации ферментов дыхательной цепи, повышению стабильности клеточных мембран, в т. ч. лизосомальных, торможению хемотаксиса нейтрофилов. *В качестве компенсационного СГМ можно рассматривать в этих условиях регулируемое снижение функциональной активности, на фоне усиления и модификации функций других органов ЖКТ.*

1.2. Нарушение желчеобразования и желчеотделения.

Недостаточное (гипохолия) или полное прекращение (ахолия) поступления желчи в кишечник может возникать при недостаточности ее образования в печени (гепатит, цирроз и т. д.) или нарушения желчеотделения вследствие закупорки, сужения, сдавления или дискинезии желчевыводящих путей. Кроме того, недостаток выделения желчи может быть следствием нейроэндокринных расстройств (парез вагуса, возбуждение симпатикуса, повышение секреции глюкагона, кальцитонина, ВИП) или некоторых видов обмена (билирубин, холестерин). Недостаток желчи вызывает серьезное расстройство пищеварения: снижается активность ферментов панкреатического сока (трипсина и амилазы), нарушается активация липазы, эмульгация жира (переваривание жиров, белков и углеводов), нарушается всасывание жирных кислот и жирорастворимых витаминов — А, D, Е, К, аминокислот, холестерина, солей кальция. Нарушается моторика кишечника (снижается тонус, ослабляется перистальтика), снижается бактерицидность кишечника, создаются условия для развития гнилостных и бродильных процессов. Но главное, нарушается пристеночное пищеварение (желчь создает условия для фиксации ферментов на микроворсинах энтероцитов и мембранегликокаликсе, способствует переходу субстратов полостного пищеварения к пристеночному).

При развитии описанных выше явлений прежде всего организм стремится восполнить нарушение желчеотделения, используя в качестве КПР активизацию секреторного процесса желчи в печени. *В качестве СГР можно* рассматривать использование для активного пищеварения (эмульгация жира) ранее не задействованных ферментов ЖКТ (пепсины желудка, панкреатические ферменты, протеазы и липаза тонкого кишечника), усиление роли микрофлорного пищеварения толстого кишечника, активизацию энтерогепатического круга желчных кислот (использование ранее неиспользуемых первичных желчных кислот), усиленный распад эритроцитов и его активное конъюгирование. Отмечается также повышение роли полостного пищеварения. Приспособление (усиление или ослабление) моторно-секреторной активности к потребностям изменившегося в условиях нарушения желчеотделения пищеварения. В качестве КПР можно рассматривать активизацию обмена холестерина,

1.3. Нарушение моторно-секреторной функции ЖКТ.

Все функциональные расстройства, возникающие при этом в ЖКТ, можно условно разделить на четыре вида: *гипер- и гипосекреция, гипер-*

и гипомоторика. Следует сказать, что в подавляющем числе случаев нарушение моторно-секреторной функции ЖКТ в виде гипосекреции и гипомоторики может быть исходом повышенной моторно-секреторной функции вследствие ее истощения и поэтому может рассматриваться как единый процесс.

Нарушение секреторной функции слюнных желез может проявляться в виде гипер- и гипосаливации. *Гиперсаливация*, возникающая также при повреждении слюнных желез или ротовой полости (стоматиты, интоксикации, токсикозы, гипертонус вагуса, невралгия тройничного нерва, неврозы, энцефалиты и т. д.), может приводить к ощелачиванию желудочного сока и, следовательно, к нарушению переваривания пищи в желудке, ускорению эвакуации, к снижению бактерицидных свойств желудочного сока. Кроме того, это может привести к гипогидратации и нарушению минерального и электролитного обмена в организме.

Гипосаливация, возникающая при хронических воспалительных заболеваниях слюнных желез, нарушении проходимости выводных протоков, глубокой интоксикации или отравлениях (атропин), нарушении нейроэндокринной регуляции (тиреотоксикоз), обезвоживании или нарушении минерального обмена организма, способствует возникновению воспалительных заболеваний полости рта, затрудняет прием пищи и ее дальнейшее переваривание в ЖКТ.

Нарушением пищеварения и всасыванием в ротовой полости можно пренебречь, в виду их малой выраженности и небольшой значимости для всего процесса пищеварения.

Нарушение моторно-секреторной функции желудка.

Гиперсекреция желудка характеризуется не только увеличением абсолютного количества сока, но и повышением его кислотности (соляная кислота) и его переваривающей активности (пепсин). Гиперсекреция нередко сопровождается забросом кислого содержимого в пищевод, может наблюдаться тошнота, замедление эвакуации пищевых масс из желудка. Все эти признаки являются следствием нарушения моторной функции желудка.

Гипермоторика желудка обусловлена, прежде всего, изменением его мышечного тонуса (гипертония), изменением перистальтики (гиперкинез) и эвакуации (ускорение или замедление). Все описанные моторные феномены возникают, прежде всего, за счет повышения тонуса циркулярного слоя гладкомышечной мускулатуры желудка, нарушения работы миогенного пейсмейкера. Это может приводить к нарушению проведения перистальтической волны (увеличение амплитуды, скорости

и направления распространения), появлению антиперистальтических волн (инверсия направления), нарушению работы сфинктеров (эзофаго-гастральный, пилорический). Все это может приводить к появлению патологических рефлексов. При резком усилении сокращений мускулатуры желудка возможны повреждения тканей желудка, сдавление и ущемление интрамуральных кровеносных сосудов, приводящих к стазу крови и ишемии слизистой. Кроме того, интенсивное сокращение стенок желудка может способствовать образованию язвенных повреждений за счет увеличения контакта кислого содержимого со слизистой.

Гипосекреция и гипомоторика желудка может быть следствием истощения моторно-секреторной функции на фоне ее длительного повышения. В подавляющем числе случаев гипосекреция желудка развивается, как правило, при глубоких структурных изменениях железистого аппарата, а гипомоторика, проявляющаяся в резком снижении тонуса стенок желудка, наблюдается при глубокой атрофии мышечного слоя. *Гипосекреция* ведет к серьезным нарушениям пищеварения: нет гидролиза белков, не продуцируется гастрин, падает бактерицидное действие сока (процессы гниения и брожения), эвакуация пищевых масс из желудка ускорена, наблюдается атоническая недостаточность сфинктеров. При отсутствии HCl снижается выработка секретина, и, как следствие, снижается панкреатическая секреция, страдают все отделы и все фазы пищеварительного процесса в ЖКТ. Гипомоторика проявляется, прежде всего, нарушением резервуарной функции желудка, извращением и ослаблением перистальтики и, как следствие, нарушение эвакуации и продвижения пищевого комка по ЖКТ.

Гипомоторика и гипосекреция как управляемое снижение функциональной активности может быть также СГМ в условиях развития патологии ЖКТ.

1.4. Нарушение моторно-секреторной функции кишечника.

Расстройства секреторной функции тонкого кишечника связаны либо с изменением (гипосекреция или гиперсекреция) количества сока, либо с нарушением роли (снижение содержания и изменение активности) пищеварительных кишечных ферментов. Последнее явление носит название энзимопатий, которые могут быть врожденными или приобретенными, развивающиеся после энтеритов, при патологии желудка, поджелудочной железы и печени. Основным результатом нарушения секреторного процесса в тонком кишечнике является неполное переваривание питательных субстратов в нем и переход их в толстый кишечник, где они могут подвергаться литическому воздействию

микрофлоры. Так, например, не расщепленная лактоза, разлагается микрофлорой до молочной и уксусной кислоты, которые являются осмотически активными веществами, вызывающими приток в толстый кишечник воды, а это ведет к метеоризму и поносам.

Нарушение секреции толстого кишечника в основном связано с нарушением слизиобразования, и, следовательно, с нарушением продвижения и формирования каловых масс.

Расстройства двигательной функции кишечника проявляются в ускорении или замедлении перистальтики, в нарушении формирования и эвакуации каловых масс, вплоть до ее полного исчезновения (непроходимость). Ускорение продвижения перистальтической волны (понос) может наблюдаться при повышении возбудимости рецепторного поля (воспалительные процессы, гниение брожение), повышении возбудимости блуждающего нерва. Замедление ее продвижения (запор) может наблюдаться в результате циркулярного спазма (спастические запоры) или атонии кишечника (атонический запор). Может также наблюдаться нарушение проходимости кишечника вследствие механического препятствия (опухоль, каловые камни, рубец, инородные тела и т. д.) как внутри, так и за пределами кишечника. Нарушение моторно-секреторной функции кишечника может быть также следствием нарушения его кровообращения (тромбоэмболия, ишемия и т. д.).

Общие механизмы нарушения моторно-секреторной функции ЖКТ в большей степени, базируются на нарушении ее регулирования. Так как механизмы регулирования моторной и секреторной деятельности всего ЖКТ одни и те же: единое рецепторное поле, одна метасимпатическая нервная система (широко анастомозирующие между собой мейснерово и ауэрбахово сплетения), единые механизмы и точки приложения эндокринной регуляции, единые центры вегетативной и центральной регуляции, то и нарушения ее наблюдаются, как правило, сочетанные.

Патологическая моторно-секреторная функция желудка и кишечника может возникать в результате рефлекторного влияния с других внутренних органов, может наблюдаться при органических и функциональных поражениях ЦНС. В некоторых случаях может наблюдаться кратковременное и резкое снижение моторики и секреции вследствие глубокого стресса и при острых инфекциях. В основе патологической секреции и моторики лежит дисфункция вегетативной нервной системы, возникающая вследствие нейропсихических расстройств (неврозы, хронический стресс и т. д.). Патологические изменения слизистых оболочек связаны с изменением потока информации, поступающей

из ствола мозга, вегетативных центров гипоталамуса, лимбических структур и коры головного мозга при стрессе. Нарушение равновесия в работе вегетативных центров гипоталамуса приводит к изменению секреции и моторики и, что крайне важно, к нарушению кровоснабжения (адекватного кровотока) и трофики тканей желудка. Расстройство нервной регуляции неизбежно приведет к нарушению микроциркуляции в стенке органа, что проявится в стазе, отеке, клеточной гипоксии. Нервно-рефлекторный **спазм** или сдавление сосудов вследствие гипертонуса стенки, открытие артериовенозных анастомозов подслизистого слоя приводит к уменьшению кровотока в стенке кишечной трубки. При этом изменяются также реологические свойства крови, что в конечном счете способствует стазу крови.

При нормальном кровоснабжении клетки слизистой оболочки получают достаточное количество пластического материала и кислорода, который необходим для обеспечения их энергией, кроме того, с током крови удаляются метаболиты. Кровоток влияет на репаративные свойства слизистой, поскольку быстро делящийся эпителий требует большого количества кислорода и питательных веществ. Адекватный кровоток необходим для поступления в слизистую оболочку бикарбонатов, обеспечивая этим нормальное функционирование слизисто-бикарбонатного барьера. Капилляры, окружающие основание секреторных желез, направляются затем к поверхности слизистой и тем самым приносят ионы бикарбоната к подкисленной поверхности. Таким образом, кровоток способствует выполнению буферной функции.

Гиперсекреция и гипермоторика может возникать как КПР на повреждающее воздействие собственно слизистой и на рецепторное поле желудка (лекарства, яды, химические и бактериальные агенты и т. д.), а гипомоторика и гипосекреция в ЖКТ могут быть проявлением саногенетической реакции, направленной на управляемое ограничение функциональной активности пораженного органа.

Функциональные расстройства, возникающие, в подавляющем числе случаев как КПР и СГМ на всевозможные воздействия факторов внешней среды или при поражениях отдельных частей (органов) и звеньев всей функциональной системы питания (нейроэндокринная регуляция, сосудистая система и т. д.), могут в дальнейшем сами стать факторами повреждения (патологический круг). Они могут быть причинами нарушения пищеварительного процесса во всех его фазах, а также привести к нарушению морфологической целостности тканей ЖКТ (*ульцерогенез*). Последнее, как правило, связано не только с повышенной

моторно-секреторной функцией, но и также со снижением сопротивляемости слизистой оболочки (основное звено патогенеза язвенного процесса).

Слизисто-бикарбонатный барьер является первой линией защиты. Этот слой оказывает защитное действие при движении плотных веществ, что предотвращает нарушение целостности слизистой. Он также создает благоприятные условия для процессов репарации слизистой, защищая их от нарушения под воздействием кислого содержимого полости желудка. Слизистый слой замедляет скорость обратной диффузии H^+ из полости желудка к поверхности эпителиальных клеток. В результате такой задержки бикарбонаты, секретирующиеся поверхностными эпителиальными клетками желудка и находящиеся в слое слизи, успевают нейтрализовать все ионы H , не давая им повреждать клетку.

Систематическая выработка бикарбонатов и их ощелачивающее действие полностью защищают слизистую от повреждения H^+ . Поскольку секреция бикарбонатов происходит одновременно с секрецией кислоты, слизистая оболочка, активно секретирующая $HC1$, более устойчива к различным повреждающим воздействиям по сравнению с плохо секретирующей именно вследствие более высокой секреции бикарбонатов. Кроме того, протоны водорода начинают активно выводиться через базолатеральную мембрану эпителиоцита, снижается электропроводность апикальной мембраны эпителиоцита при возрастании концентрации протонов в непосредственной близости от нее, протоны вымываются из стенки желудка при усилении кровообращения.

Снижение сопротивляемости может быть следствием вегетативной дисфункции, возникающей при центральных и сегментарных неврозах, невритах (остеохондроз), соляритах (ауэрбахово и мейснерово сплетение) и т. д. Все эти нарушения в работе центральной и периферической нервной системы приводят, прежде всего, к ишемии слизистой, которая уменьшает способность слизистой нейтрализовать кислоту, в то же время она снижает устойчивость слизистой к действию H^+ и пепсина. Последнее возникает в результате дефицита энергетического метаболизма и изменения внутриклеточного обмена, что еще больше усугубляет уже имеющееся нарушение барьерных свойств слизистой — замыкается порочный круг, создаются условия для возникновения некротического дефекта слизистой, а затем и более глубоких слоев.

Хотя большее внимание в процессе развития повреждения стенки ЖКТ уделяется роли кислоты, тем не менее, понятен и вклад протеолитических ферментов (пепсина трипсина и т. д.) В норме большие

молекулы ферментов не способны проникать к эпителиальным клеткам. Непроницаемой преградой для них является гликопротеиновый гель (мембрана гликокаликса), который выполняет наиболее важную роль после слизи в предотвращении протеолиза эпителия слизистой оболочки.

Другим оборонительным барьером служат собственно сами клетки поверхностного эпителия. Они сами выполняют заметную роль в защите слизистой оболочки. Поверхность этих клеток покрыта гидрофобным слоем, состоящим из поверхностно-активных фосфолипидов, который замедляет прохождение H^+ .

В результате нарушений моторно-секреторной функции ЖКТ, прорыва оборонительных барьеров и присоединения инфекционного фактора (геликобактер) в слизистой оболочке может разворачиваться воспалительная реакция. Поскольку воспаление носит альтеративный характер, и некрозу могут подвергаться все слои стенки желудка, в т. ч. и мышечные, то это может быть дополнительным фактором нарушения моторно-секреторной деятельности ЖКТ. Если при том идет процесс аутоиммунизации со снижением местного (тканевого) иммунитета, то это приводит к длительно текущему воспалению. За первичной альтерацией (некрозом), следует вторичная альтерация (за счет медиаторов воспаления и аутоантител) с местным нарушением циркуляции, гипоксией клеток, нарушением трофики, что усугубляет уже существующие нарушения подобного рода. В подслизистом слое формируется хронический воспалительный инфильтрат, состоящий из нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов, плазматических и тучных клеток.

Противостоят местному воспалению и играют роль *СГМ на данном этапе наработка естественных антиоксидантов (СОД, каталаза), защищающие мембраны клеток от АФК, вырабатываемых клетками-эффекторами воспаления.* В данном случае происходит необходимое ингибирование деструктивной функции клеток воспаления, стимуляция местного иммунитета (функциональная разгрузка мононуклеаров стенки желудка с последующей стимуляцией их на месте), а также блокирование медиаторов воспаления. В условиях воспаления активируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, что повышает уровень ГК крови и очага воспаления (активация ферментов дыхательной цепи, повышение стабильности клеточных мембран, в т. ч. лизосомальных, торможение хемотаксиса нейтрофилов). ***В качестве СГМ можно также рассматривать, усиление кровоснабжения слизистой, без чего невозможна реализация всех защитных механизмов.*** Синтезируемые в стенке желудка ПГ повышают рост объемной скорости кровотока, а также

выступают как стимуляторы секреции слизи и бикарбонатного аниона эпителиоцитами. Введение во время стресса предшественника ПГ — арахидоната — предотвращает образование язв.

Способность эпителиальных клеток к активной регенерации является саногенетическим фактором, играющим важную роль в том случае, когда в результате нарушения слизисто-бикарбонатного барьера происходит лизис эпителия слизистой. Нормальная регенераторная активность клеток покровного эпителия обеспечивает замещение погибших клеток, которые замещаются новыми, мигрирующими из интактного участка эпителия. В том случае, когда дефект большой и достигает базальной пластинки слизистой, он закрывается путем «наползания» вновь образованных быстро делящихся клеток. Важно, чтобы сама базальная пластинка, вдоль которой мигрируют клетки, оставалась интактной. Для сохранения ее целостности необходим высокий рН. Бикарбонаты ускоряют процесс регенерации

Другим СГМ является компенсаторное перераспределение функций внутри желудка (включение ранее не работавших зон, усиление моторики более здоровых отделов, более быстрое освобождение желудка, изменение структуры всасывания — задействуются другие отделы). В качестве КПП происходит усиление функции других органов ЖКТ: усиление секреции ферментов поджелудочной железы, печени и кишечника, изменение характера моторики: чередование поносов с запорами.

Учитывая значимость функционирования желудка для организма, нетрудно представить, что последует за нарушением его функции. Все описанные патологические изменения сказываются на всех функциях и желудка, и всего ЖКТ: усугубляются нарушение моторно-секреторной функции (полостное пищеварение), страдает секреция регуляторных пептидов и гормонов, страдают пристеночное кишечное пищеварение, всасывание и выделение в нижележащих отделах.

2. Нарушение пристеночного пищеварения ЖКТ

Пристеночное пищеварение осуществляется в основном в микропорах щеточной каймы эпителия слизистой оболочки тонкого кишечника. Недостаточность желчеотделения и панкреатического сока может приводить к нарушению полостного пищеварения в тонкой кишке. Расстройства полостного пищеварения в свою очередь могут явиться причиной нарушения мембранного пищеварения, которое может нарушаться вследствие:

а) нарушения моторики тонкой кишки, которая способствует переносу субстратов пристеночного пищеварения из полости кишки

к микроворсинам;

б) нарушения секреции и, как следствие, недостаточности полостного пищеварения (крупные молекулы не проходят через мембрану) и нарушение трансмембранного переноса (гипо- и ахолия);

в) при поражении самих энтероцитов, микроворсин или их покровной мембраны (гликокаликса) вследствие нарушения их структуры и нарушение внутриклеточного синтеза ферментов (инфекционно-токсическое воспаление, яды, соли тяжелых металлов, лекарства, рубцовые и дистрофические изменения, сосудистые расстройства и т. д.);

г) нейроэндокринные расстройства, приводящие к снижению ферментативной активности зоны щеточной каймы: нарушение двигательной активности самих микроворсинок (изменение тонуса блуждающего нерва, недостаточность интестинальных и центральных (гипофункция надпочечников) гормонов.

Снижение пристеночного пищеварения приводит в активизации полостного пищеварения, усилению моторно-секреторной активности и тонкого, и толстого кишечника, что можно расценивать как определенную компенсаторно-приспособительную реакцию со стороны ЖКТ. Как определенную КПР можно расценивать перераспределение пищеварительной нагрузки (увеличение количества микроворсин на единицу поверхности слизистой, равномерность расположения) на интактные отделы слизистой тонкого кишечника, ранее мало используемых, повышение активности не поврежденных ферментов, могущих быть использованными в перекрестном гидролизе. Как СГР можно расценить активизацию и качественное изменение и усиление роли примембранного пищеварения на гликокаликсе (изменение структуры и количества адсорбированных ферментов). Недопереваренные субстраты включаются в бактериальный метаболизм.

Активация кишечной микрофлоры может рассматриваться как определенный СГМ, позволяющий в какой то степени восполнить дефицит пристеночного пищеварения. Но как следствие чрезмерной пищеварительной активности кишечной микрофлоры (патологический круг) впоследствии может развиваться кишечная аутоинтоксикация за счет всасывания из толстого кишечника, образующихся продуктов гниения: индола, скатола, путресцина и кадаверина.

Вследствие нарушения пристеночного пищеварения возникают тяжелые диспепсии. Резко нарушается во всех отделах ЖКТ процесс эффективного всасывания.

3. Нарушение всасывания ЖКТ

3.1. Нарушение всасывательной функции желудка.

В норме эта функция не велика. При нарушениях моторно-эвакуаторной функции и повреждениях стенки желудка она может значительно усиливаться. Так, при застое пищевых масс через стенку желудка могут всасываться полипептиды, при воспалении стенки (гастриты) слизистая становится проницаемой для токсинов и продуктов переваривания.

3.2. Нарушение всасывательной функции кишечника.

Нарушение всасывания проявляются в его замедлении (отсутствии) или патологическом его усилении, а также в его избирательности. Замедление всасывания одного или нескольких питательных веществ, чаще всего, обусловлено дефицитом какого-либо фермента полостного или пристеночного пищеварения или недостаточностью (врожденной или приобретенной) ферментов-переносчиков отдельных мономеров: глюкозы, фруктозы, аминокислот и пр. При этом наблюдается изолированное нарушение всасывания данного вещества. Кроме избирательности и замедления всасывания может наблюдаться патологическое усиление всасывания, которое связано с повышением проницаемости кишечной стенки, например при артериальной гиперемии или раздражении и отравлении эпителия кишечника.

Все нарушения всасывания имеют в своей патогенетической основе нарушение транспорта веществ через стенку кишечной трубки вследствие, например, некоторых дефектов в эпителиальном пласте энтероцитов по межклеточным областям в тех местах, где происходит сращивание отдельных клеток. Такой путь может оказаться воротами для проникновения чужеродных макромолекул прямо в кровь или в тканевые жидкости.

К нарушению всасывания, кроме указанных выше причин, могут привести следующие расстройства: а) нарушение моторики (запоры, поносы) и секреции (желудочной, печеночной, панкреатической) в вышележащих отделах ЖКТ; б) нарушение пристеночного пищеварения; в) нарушение кровотока кишечной стенки: застойная гиперемия, стаз, ишемия (сосудистый спазм, парез, тромбоз); г) инфекционно-токсическое воспаление стенки кишки и как следствие ее атрофия и рубцевание; д) изменение кишечной микрофлоры. Нарушение всасывания может наблюдаться также при нейроэндокринных расстройствах (изменение тонуса симпатического и блуждающего нерва, недостаточность интестинальных и центральных гормонов).

Подводя итог описанию основных патологических состояний системы питания следует особо отметить, что крайне редко страдает лишь один процесс: нарушение в каком-либо звене единого пищеварительного процесса приводит к нарушению во всех его звеньях (моторно-секреторная активность, пристеночное пищеварение, всасывание). Вследствие нарушения всех вышеописанных процессов в ЖКТ наблюдается недостаточность как со стороны других отделов ЖКТ, так и всей функциональной системы питания.

Пусковым моментом в развитии функциональных нарушений ЖКТ и их прогрессировании могут явиться постоянные психические перегрузки, стрессы, сопровождающиеся изменением баланса нейромедиаторов и порога чувствительности висцеральных рецепторов, которые определяют, прежде всего, моторно-секреторную функцию ЖКТ. На этом этапе в ЦНС (в коре и вегетативных центрах) образуется очаг устойчивого возбуждения, который становится основой формирования ПС с выходом на уровне эффекторов на нервные и мышечные структуры органов ЖКТ.

Синергично нервным влияниям действуют и гормональные регуляторные агенты. Под воздействием главных «гормонов стресса» — ГК и КА В частности, усиление тормозных влияний на ЖКТ со стороны ЦНС вызывает снижение его секреторной и моторной активности, а повышенный уровень адреналина крови вызывает сужение кровеносных сосудов ЖКТ и ухудшение его кровоснабжения. Центральный невроз может действовать как самостоятельное звено патогенеза, а может (что чаще и бывает) дополняться патогенным влиянием неврозов и невритов периферических (остеохондроз, солярит) -метасимпатическая нервная система.

В этих условиях организм пытается противопоставить охранительное торможение (первый СГМ) вокруг зон гиперактивации ЦНС, но этого, видимо, оказывается недостаточно — развитие процесса продолжается.

Нарушения в работе центральной и периферической нервной системы приводят к нарушениям нервной и эндокринной регуляции кишечника, что, в свою очередь, индуцирует изменения тех локальных процессов в слизистой оболочки, которые обеспечивают ее устойчивость к повреждающим (прежде всего алиментарным) воздействиям и поддержание ее целостности. Нарушение равновесия в работе вегетативных центров гипоталамуса приводит к изменению трофики, кровообращения, секреции и моторики, что ведет к снижению сопротивляемости слизистой оболочки стенки кишечной трубки по отношению к действующим на нее внешним факторам.

Дисбаланс экологической системы ЖКТ, который проявляется нарушениями сложного динамического равновесия между иммунным статусом макроорганизма и заселяющими кишечник микробными ассоциациями, которые влияют на макро-и микроструктуры слизистой оболочки, скорость обновления эпителиального покрова и процессы метаболизма в ней. Дисбактериоз вызывает изменение местного иммунологического ответа на бактериальные антигены, аутоантигены, пищевые белки и полисахариды. Дисбактериотическая кишечная микрофлора вызывает бродильные и гнилостные процессы в кишечнике с образованием избыточного количества органических кислот и газа, а также выделяет токсины, которые оказывают раздражающее действие на слизистую оболочку и нервные окончания в ней, способствуя развитию дискинетических расстройств и гиперсекреции слизи. В то же время с гиперсекрецией слизи связано повышенное поступление в просвет кишки белка, расщепление которого приводит к образованию токсических субстанций типа индола и скатола, оказывающих повреждающее влияние на СО кишки, противостоит которому усиление регенераторных свойств эпителия слизистой (местный СГМ).

Стрессорное воздействие уменьшает регенерационные возможности эпителия, что делает слизистую более уязвимой. В ответ на повреждение в стенке кишечной трубки развивается воспалительная реакция, поначалу играющая саногенетическую роль. Но поскольку воспаление носит альтеративный характер и некрозу подвергаются все слои стенки желудка, идет процесс вторичной аутоиммунной альтерации ЖКТ и снижение местного (тканевого) иммунитета. Последнее позволяет патогенной флоре длительно персистировать в стенке кишечной трубки. Воспаление, развивающееся по обычному алгоритму приводит к местным нарушениям циркуляции, гипоксии клеток, нарушению трофики (что усугубляет уже существующие нарушения подобного рода). Все описанные патологические изменения сказываются на всех функциях ЖКТ.

Кроме того, наблюдаются изменения со стороны других систем. Во-первых, нарушение всех видов обмена, страдает выделительная функция организма. Во-вторых, расстройство функционирования других органов и систем из-за недостатка выработки гормонов ЖКТ, патологических рефлексов с зоны ЖКТ, вовлечение в патологический процесс нервных структур (ганглиев, сплетений). В-третьих, вследствие нарушения всасывания и выделения развивается общая интоксикация (первыми страдают системы регуляции — ЦНС и эндокринная). Наряду с этим усиливается распад собственных белков.

II. Подсистема доставки питательных веществ

1. Морфофункциональное строение и основные функции.

Всю транспортную цепь питательных веществ от энтероцита до ферментных систем клетки можно разделить на следующие структурные звенья: а) транспорт кровеносной и лимфатической системой, б) транспорт в тканевом межклеточном пространстве, в) клеточный трансмембранный перенос питательных веществ. Транспортируются белки, жиры, углеводы, органические кислоты, микроэлементы и витамины с использованием разных механизмов.

Как правило, конечные стадии гидролиза пищевых продуктов осуществляются в гликокаликсе и на мембране энтероцита посредством механизмов активного трансмембранного транспорта (мембранное переваривание). Образовавшиеся при этом простые вещества, в частности свободные аминокислоты, здесь же всасываются через мембрану энтероцита в его цитозоль, затем попадают в интерстициальное пространство микроворсинок и далее — в кровь их микрогемациркуляторного русла.

Большая часть аминокислот, всосавшихся в микрогемациркуляторное русло кишечных ворсинок, попадает с потоком крови через воротную вену в печень. Аминокислоты, глюкоза и органические кислоты, например молочная и лимонная, находятся в плазме крови в свободном состоянии, так же как и очень малые количества некоторых витаминов. Небольшое их количество поступает по лимфатическим сосудам в венозную систему

1.1. «Исполнительные структуры» к ним следует отнести сосуды ЖКТ, прежде всего,

Венозный отток от тонкой кишки осуществляется из венозного подслизистого сплетения берут начало прямые вены. Из них формируются экстраорганные вены, образующие систему аркад, сходных с артериальными. Далее кровь собирается в *v. ileocolica*, *w. ileales* и *w. jejunales*. Эти вены сливаются и образуют верхнюю и нижнюю брыжеечную вену. Они собирают кровь от всей тонкой и толстой кишки. В дальнейшем они идут в корне брыжейки параллельно артериям, формируя в дальнейшем воротную вену.

Лимфатические сосуды тонкой кишки начинаются в ворсинках центральными лимфатическими сосудами, которые представляют собой каналы, слепо начинающиеся на вершине ворсинок. Каналы проходят в центре ворсинок вдоль их длинной оси и вступают в лимфокапиллярную

сеть, находящуюся под основанием кишечных желез. Отсюда лимфа направляется в капиллярную сеть слизистой оболочки и подслизистой основы, а затем следует в лимфатическое сплетение, образованное отводящими сосудами подслизистой основы кишки. По выходе из стенки тонкой кишки входят в брыжейку. Они иногда называются млечными сосудами, так как после приема пищи лимфа содержит много жира и имеет молочный цвет (chylus). Их калибр в среднем равен 1,5—3,0 мм. Лимфатические сосуды брыжейки многочисленны, их в 3—4 раза больше, чем артерий и вен. В лимфатических сосудах имеются многочисленные клапаны, в результате чего наполненные сосуды имеют четкообразную форму.

Лимфатические узлы тонкой кишки, в которых прерываются лимфатические сосуды, чрезвычайно многочисленны и располагаются в три ряда. Далее лимфа направляется в париетальные поясничные лимфатические узлы, преимущественно в промежуточные. Выносящие лимфатические сосуды поясничных лимфатических узлов сливаются в правый и левый поясничные стволы.

Лимфатические сосуды центральных ворсинок толстой кишки отсутствуют, так как отсутствуют сами ворсинки в этом отделе кишки. В остальном лимфатическая система толстой кишки построена так же, как и лимфатическая система тонкой кишки. Отводящие лимфатические сосуды толстой кишки следуют вместе с кровеносными сосудами. По их ходу залегают лимфатические узлы, также располагающиеся в несколько рядов. Все они получают название лимфатических узлов толстой кишки с указанием отдела, в котором залегают.

Большая часть веществ, всосавшихся в микрогемациркуляторное русло кишечных ворсинок, попадают с потоком крови через воротную вену в печень. Небольшое количество (~10%) моносахаридов поступает по лимфатическим сосудам в венозную систему.

1.2.«Рецептором результата» этой подсистемы являются баро- и механорецепторы венозных и лимфатических сосудов, которые формируют афферентные волокна симпатического сплетения (*подробно о сосудистой рецепции см. ФС организации внутренней среды*).

1.3.«Обратная афферентация» осуществляется различными по величине вегетативными нервными сплетениями, состоящих из вегетативных узлов и соединяющих их пучков нервных волокон. Топографически в брюшной полости выделяют следующие основные сплетения: чревное, верхнее и нижнее брыжеечные, брюшное аортальное, верхнее и нижнее подчревные сплетения, подчревные нервы и др.

Чревное сплетение расположено на уровне XII грудного позвонка, напоминает вид подковы вокруг одноименного артериального ствола. Это самое крупное сплетение из всех предпозвоночных сплетений брюшной полости. Чревное сплетение состоит из нескольких крупных узлов и многочисленных нервов, соединяющих эти узлы. К чревному сплетению подходят правый и левые большой и малый внутренностные нервы от грудных узлов и поясничные внутренностные нервы от поясничных узлов симпатического ствола. К чревному сплетению присоединяются волокна блуждающего и чувствительного волокна правого диафрагмального нерва. В составе внутренностных нервов и висцеральных ветвей от поясничных симпатических узлов к чревному сплетению подходят афферентные предпостганглионарные симпатические волокна. От чревных узлов отходят нервные ветви, образующие вокруг чревного ствола и его ветвей одноименные сплетения, которые вместе с артериями идут к соответствующим органам и осуществляют их иннервацию (печеночное, селезеночное, желудочное, поджелудочной железы, надпочечное и диафрагмальное).

Верхнее брыжеечное сплетение тесно связано с чревным сплетением и иннервирует органы брюшной полости, которые снабжаются кровью верхней брыжеечной артерией.

Брюшное аортальное сплетение является непосредственным продолжением чревного и верхнего брыжеечного сплетений и одним из самых крупных вегетативных сплетений, которое лежит на аорте. От этого сплетения по ветвям нижней брыжеечной артерии волокна достигают органов, кровоснабжающихся от этой артерии, и иннервируют их.

1.4.«Центральная архитектоника», избирательное объединение нейроэндокринных структур разного уровня, в которых может проводиться анализ получаемой афферентной информации и производиться включение той или иной программы реагирования (симпатические сосудистые рефлексy).

«Центральная архитектоника» ФС транспорта питательных веществ состоит из симпатической части: центрального и периферического отделов. К центральному отделу относится латеральное промежуточное (серое) вещество (вегетативное ядро), которое лежит в боковых столбах от VIII шейного до II поясничных сегментов спинного мозга. Периферический отдел образуется выходящими из данных сегментов мозга симпатическими предузловыми волокнами, которые идут в составе передних корешков спинного мозга и прерываются в около- и предпозвоночных узлах

симпатического ствола.

Симпатический ствол — парное образование, состоящее из 20—25 нервных узлов, соединенных между собой межузловыми ветвями. Каждый узел симпатического ствола напоминает скопление различных размеров клеток, которое окружено соединительнотканной капсулой, имеет веретеновидную, овоидную или неправильную (многоугольную) форму. Узлы симпатического ствола находятся по обе стороны позвоночного столба от основания черепа до копчика. При помощи серых и белых ветвей они соединяются со спинномозговыми нервами. Серые соединительные ветви содержат постганглионарные симпатические волокна, которые являются отростками нейроцитов, расположенных в узлах симпатического ствола. Общая особенность серых соединительных ветвей — их тесная связь с сосудами.

Белые соединительные ветви не доходят до шейных, нижних поясничных, крестцового и копчикового узлов симпатического ствола. По существу они являются единственным путем прохождения преганглионарных волокон из ЦНС к вегетативным узлам, а также главным путем эфферентных связей внутренних органов и сосудов из ЦНС. Топографически симпатический ствол делится на четыре отдела: шейный, грудной, поясничный и крестцовый.

Подводя итог морфофункциональному описанию функциональной подсистемы транспорта питательных веществ следует сказать, что ее **полезным приспособительным результатом**, необходимых для успешного и адекватного запросам организма транспорта необходимы адекватная сосудистая реакция венозного и лимфатического русла.

Функциональная реализация. В печени значительная часть всосавшейся глюкозы превращается в гликоген. Во всех клетках глюкоза преобразуется в глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф), а в дальнейшем в мышцах глюкоза запасается в виде гликогена. В жировой ткани избыток Г-6-Ф переводится в жирные кислоты с последующим образованием триацилглицеролов (ТАГ). Гликоген является депонированной формой глюкозы. Он содержится практически во всех тканях; в клетках нервной системы его количество минимально, а в печени и мышцах его особенно много. Гликоген содержит только два типа гликозидных связей: α (1- \rightarrow 4) - тип и α (1- \rightarrow 6) - тип. Связь α (1- \rightarrow 4) -тип формируется через каждые 8—10 остатков D-глюкозы (рис. 12—16). Основным гормоном, активирующим синтез гликогена, является инсулин. Гликоген резервируется в клетках печени (гепатоциты) в виде гранул. Поступление глюкозы в печень и мозг не зависит от инсулина, в мышцы и жировую ткань — инсулинзависимое.

Так как гликоген является формой депонирования глюкозы, и через него поддерживается постоянная доставка энергетических субстратов для других органов, в частности мозга, то процессы его образования и дальнейшей утилизации можно смело отнести к транспортной подсистеме питания. Таким образом, глюкоза может поступать в клетки-реципиенты экзогенным путем (из пищи) и эндогенно из депонированного гликогена (в результате гликогенолиза) или из других субстратов в результате глюконеогенеза.

Глюкокиназа гепатоцитов и панкреоцитов работает в абсорбтивном периоде, когда концентрация глюкозы крови может повышаться до 8 ммоль/л, а в воротной вене — до 10 ммоль/л. Особые свойства глюкокиназы, которая в отличие от гексокиназ клеток других тканей не ингибируется Г-6-Ф (конечным продуктом этой реакции), позволяют, в первую очередь гепатоцитам, захватывать глюкозу из кровотока в абсорбтивном периоде. Это предотвращает чрезмерное повышение ее концентрации в крови после приема пищи и такие нежелательные последствия гипергликемии, как гликозилирование белков.

Многие другие вещества, переносимые плазмой, соединены с белками, например, витамины. Перенос витаминов кровью происходит, как правило, с помощью специальных транспортных белков (например, ретинолсвязывающий белок для витамина А, транскобаламины I и II для витамина В12). То же самое можно сказать и о транспорте микроэлементов. Так, железо — это микроэлемент, который всасывается из пищи и затем переносится по организму трансферрином — специальным белком, образующимся в печени

Свободные жирные кислоты и триглицериды не обладают достаточной растворимостью в воде, а следовательно, и в плазме крови. Липидные молекулы (триглицериды), поступившие из кишечника в эпителиоциты, упаковываются здесь в транспортные частицы -хиломикроны — капли жира, крупные сферические частицы, на 90% состоящие из ТП, стабилизированных тонкой оболочкой из белков, фосфолипидов и эфиров холестерина. Свободные жирные кислоты переносятся кровью главным образом в виде комплексов с сывороточным альбумином. По лимфатической системе кишечника через грудной лимфатический проток они поступают в кровь, а затем в печень. Под действием липопротеидлипазы эндотелия капилляров в тканях главный компонент хиломикронов — нейтральные триглицериды — расщепляются до глицерина и свободных жирных кислот. Часть жирных кислот может связываться с альбумином, а глицерин и свободные жирные кислоты

поступают в клетки-реципиенты тканей и жировые клетки, где реэстерифицируются в триглицериды. Остатки хиломикрон крови захватываются гепатоцитами по механизму экзоцитоза и разрушаются в их лизосомах.

В печени формируются липопротеины для транспорта синтезированных в ней липидных молекул. Это липопротеины *очень низкой плотности* (ЛПОНП) и липопротеины *низкой плотности* (ЛПНП), которые транспортируются из печени к другим тканям: в скелетные мышцы, жировую ткань и другие ткани. Они являются главными переносчиками эндогенных триглицеридов (остатки хиломикрон экзогенных ТГ) и образовавшиеся за счет преобразования глюкозы в триглицериды. Клетки тканей взаимодействуют с ЛПОНП через рецепторы, встроенные в цитоплазматическую мембрану. Адипоциты, миокардиоциты, скелетные мышцы, клетки молочных желез синтезируют и секретируют фермент *липопротеинлипазу* (ЛПЛ), которая, прикрепляясь к плазматической мембране эндотелиальных клеток капилляров, высвобождает ТГ из ХМ и ЛПОНП, далее происходит их гидролиз до НЭЖК и глицерола. НЭЖК поступают в клетку, где либо окисляются, либо из них синтезируются ТГ. И, наконец, при активации липолиза из подкожной жировой клетчатки, а также костного мозга и легких высвобождаются НЭЖК.

ЛПВП, или а-липопротеины, на 40% состоят из фосфолипидов. ЛПВП «убирают» избыток холестерина с поверхности фибробластов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток и переносят в печень откуда он либо возвращается в кровь, либо экскретируется.

Транспорт питательных веществ через клеточную мембрану клеток реципиентов во многом тождественен механизмам всасывания. Клеточная мембрана является разделительным барьером между цитоплазмой и внеклеточной средой. При этом важнейшая функция подобного барьера связана с транспортом воды, различных ионов (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} и др.) и питательных веществ (например, глюкозы) между этими средами с целью обеспечения жизнедеятельности клеток.

Движение воды через мембрану клеток. Вода довольно свободно проникает через мембрану большинства клеток, так как внутри клеточной мембраны имеются свободные пространства, обусловленные временными дефектами или «кинками» в CH_2 цепях фосфолипидов. «Кинки» и связанные с ними пространства свободно диффундируют в пределах мембраны. Вода, заключенная в свободно диффундирующие пространства, способна проникать с их помощью через биологические мембраны.

Благодаря кинкам и свободным пространствам внутри мембран их «водная» проницаемость примерно в три раза выше, чем в мембранах, организованных только из кристаллической липидной фазы.

Движение воды через мембрану внутрь клетки и из клетки наружу регулируется осмотическим давлением растворов по обе ее стороны. Вода диффундирует через мембрану из области меньшей в область большей концентрации растворенного вещества. Этот процесс называется **осмосом**. Наименьшее гидростатическое давление, которое необходимо приложить к раствору для того, чтобы предотвратить перетекание растворителя через полупроницаемую мембрану в раствор с большей концентрацией вещества называется **осмотическим давлением**. Осмотическое давление обуславливает поступление воды в клетку, формирует ее объем и упругость (тургор) ткани.

Диффузия — процесс свободного движения молекул вещества в пределах раствора. Большие молекулы движутся в растворе медленнее, чем маленькие, а движение молекул вещества в воде происходит быстрее, чем в среде с более высокой вязкостью. Молекулы биологически важных веществ (медиаторы, гормоны), O_2 и CO_2 при температуре окружающей среды $30\text{ }^\circ\text{C}$ преодолевают расстояние 1 мкм в течение 1 мс, 100 мкм — в течение 10 с, а расстояние 1 см — в течение 24 ч. В клетках возбудимых тканей диффузия молекул в цитоплазме лимитирована их размером. В интерстициальной среде расстояние диффузии молекул веществ ограничено дистанцией между клетками либо между клетками и капиллярами. Так, в среднем расстояние между капиллярами и клетками тканей у млекопитающих животных составляет 30 мкм. Поэтому небольшие по размерам молекулы O_2 и CO_2 преодолевают это расстояние в течение двух-трех десятков миллисекунд, что обеспечивает обмен газами между кровью и тканями организма. Диффузия молекул вещества через проницаемую мембрану осуществляется по концентрационному градиенту вещества и описывается *первым законом Фика*.

Наряду с простой диффузией, имеет место движение веществ через мембрану с помощью облегченной диффузии. **Облегченная диффузия** происходит при участии специфических *белковых молекул-переносчиков*. Скорость облегченной диффузии лимитируется количеством транспортных белковых молекул и их подвижностью в пределах мембраны. Этот вид мембранного транспорта имеет более высокую скорость в сравнении с простой диффузией. Перенос веществ через мембрану с помощью облегченной диффузии обусловлен строением переносимых молекул,

которые связываются с белком-переносчиком. Ингибиторы способны подавлять этот вид транспорта. Для облегченной диффузии характерна специфичность белков-переносчиков к типу молекулы переносимого вещества и количеством транспортных белков в мембране клетки. Например, перенос глюкозы или аминокислот осуществляется строго специфичными белками-переносчиками (ГЛЮТ 1, 2, 3, 5, 6), поэтому скорость трансмембранного переноса глюкозы в этом случае зависит от ее концентрации в крови.

Исключение составляют клетки мышечной и жировой ткани, где облегченная диффузия регулируется инсулином (гормон поджелудочной железы) — инсулинзависимые ткани. При отсутствии инсулина цитоплазматическая мембрана этих клеток непроницаема для глюкозы, так как она не содержит белки-транспортёры. В этих тканях ГЛЮТ 4 находятся в цитозольных везикулах, и их транслокация (перемещение) на мембрану клеток возможна лишь после взаимодействия инсулина с инсулиновым рецептором.

Вещества, которые транспортируются через мембрану одним и тем же белком-переносчиком, конкурируют за переносчик (*явление конкуренции*). Если все белки-переносчики заняты транспортируемыми молекулами или ионами, то увеличение градиента концентрации вещества по обе стороны мембраны не приведет к росту диффузии — *явление насыщения*.

Первично-активный транспорт. Перенос ионов через клеточную мембрану может происходить против их градиента концентрации за счет энергии макроэргических соединений (АТФ). Транспорт ионов через мембрану возбудимых клеток против концентрационного градиента, обусловленный функцией транспортных АТФаз называется первично активным. Первично активный транспорт характерен для переноса через мембрану возбудимых клеток ионов Na^+ , K^+ или Ca^{2+} . Транспортные АТФазы — это интегральный тип белков клеточной мембраны, поэтому ионы могут активно транспортироваться, например, из внеклеточной среды в цитоплазму (ионы K^+) или наоборот (ионы Na^+). В клетках возбудимых тканей первично активный транспорт осуществляется с помощью трех типов АТФаз: натрий-калиевой, кальциевой и протонной помпы. Функция этого насоса заключается в поддержании градиента концентрации ионов Na^+ и K^+ между цитозолем клетки и внеклеточной средой.

Транспорт ионов Ca^{1} через мембрану.* В мембране саркоплазматического ретикулула всех типов мышечных клеток локализована Ca^{2+} -АТФаза. Функция этого насоса заключается в поддержании низкой

концентрации ионов кальция в цитоплазме мышечных клеток за счет депонирования ионов в саркоплазматический ретикулум. Поддержание низкой концентрации ионов Ca^{2+} в саркоплазме является основным условием расслабления мышечных клеток (менее 10^{-7} моль/л, против 10^{-3} — 10^{-2} моль/л в ретикулу-ме). Ca^{++} -АТФ-аза функционирует следующим образом. В присутствии АТФ после присоединения со стороны цитоплазмы иона кальция к *кальций-связывающему участку* Ca^{2+} -АТФаза фермент изменяет свою конфор-мацию, и область связывания ионов Ca^{2+} оказывается внутри саркоплазматического ретикулума. При этом сродство ионов к Ca^{2+} -АТФазе уменьшается, и ионы Ca^{2+} высвобождаются во внутриретикулярное пространство. Под действием ионов Mg^{2+} саркоплазматического ретикулума фермент Ca^{2+} -АТФаза дефосфорилируется и кальций-связывающий участок вновь оказывается снаружи мембраны. В такой последовательности повторяется цикл работы кальциевого насоса. В саркоплазме мышечных клеток ионы кальция принимают участие в механизме мышечного сокращения либо выполняют функцию вторичного посредника (описаны ниже).

Транспорт протонов через мембрану. Протонная помпа (H^+ -АТФаза) транспортирует протоны через внутренние мембраны митохондрий. Протонная помпа в митохондриях увеличивает градиент электрохимического потенциала ионов водорода на мембране до порогового или критического уровня, который необходим для синтеза АТФ. Протонная помпа увеличивает электрическую и концентрационную составляющую электрохимического потенциала на мембране митохондрий.

Вторично-активный транспорт — активный транспорт веществ через мембрану клеток против их концентрационного градиента, если эквивалентное количество энергии высвобождается в результате движения другого вещества по его концентрационному градиенту. Этот вид трансмембранного транспорта называется *вторично активным*. Вторично активный транспорт называется также *сопряженным транспортом*, поскольку более одного вещества транспортируется через мембрану клетки с помощью интегрального белка-переносчика. При этом виде транспорта молекулы веществ конкурируют между собой за белок-переносчик. Например, если вещество А равномерно распределено по обе стороны мембраны, а вещество Б создает более высокую концентрацию по одну стороны мембраны, то конкуренция вещества Б за переносчик по сравнению с веществом А будет тем больше, чем выше будет градиент

концентрации вещества Б. При этом, если белок-переносчик переносит две субстанции, то это называется *котранспортом*. Если два вещества переносятся через мембрану одновременно в одном направлении, то это называется *симпортом*. Если вещества переносятся через мембрану одновременно, но в противоположных направлениях, это называется *антипортом*. Как правило, натрий-калиевый насос создает *градиент концентрации* ионов натрия и калия по обе стороны от мембраны клеток, который обеспечивает сопряженный или вторично активный транспорт. Этот вид активного транспорта широко представлен в физиологических процессах различных органов. В скелетных мышцах, кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках с функцией Na^+/K^+ -АТФазы связан транспорт ионов Ca^{2+} через плазматическую мембрану при участии $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника. Этот белок транспортирует ионы Ca^{2+} через мембрану клеток в обмен на ионы натрия и за счет энергии Na^+/K^+ -АТФазы. Кроме того, в мембранах клеток имеется белок, обменивающий внеклеточные ионы натрия на внутриклеточные протоны, — Na^+/H^+ -обменник, который поддерживает постоянство рН внутриклеточной среды. Скорость обмена ионов при участии $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ - и $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -обменников пропорциональна электрохимическому градиенту ионов Na^+ по обе стороны мембраны. В невозбудимых клетках, например, слизистой оболочки тонкой кишки глюкоза транспортируется в эпителиоциты лишь в том случае, если ионы Na^+ одновременно с глюкозой связывается с белком-переносчиком.

Эндоцитоз и экзоцитоз. Молекулы некоторых веществ, например химических передатчиков возбуждения в нервной системе (медиаторов) или гормонов, не способны проходить через мембрану клеток. Поэтому их движение через клеточную мембрану осуществляется путем эндоцитоза и экзоцитоза. При *эндоцитозе* субстанции первоначально адсорбируются специальными рецепторами на внешней стороне мембраны. С помощью мембранного белка *клатрина*, расположенного на внутренней поверхности мембраны клетки, в мембране формируется углубление, а затем образуется везикула и везикулярный комплекс «рецептор — клатрин — белок» оказывается внутри клетки. Комплекс утрачивает рецептор, белок клатрин вновь возвращается на внутреннюю поверхность клеточной мембраны, а поступивший внутрь белок метаболизируется в клетке. Путем *экзоцитоза* из клетки выводятся крупные белковые молекулы, которые инкапсулируются мембранами эндоплазматического ретикулума в форме везикул. Подобные везикулы, а для многих клеток они представляют собой

секреторные гранулы, транспортируются вдоль внутриклеточной микротрубулярной системы к мембране клеток, сливаются с клеточной мембраной в строго определенных местах мембраны, содержащей специальный белок *синапсин*. Процесс слияния секреторных гранул активируется ионами Ca^{++} . Мембрана секреторной везикулы соединяется с мембраной клетки, и секретируемые субстанции оказываются во внеклеточной среде.

Аминокислоты переносятся внутрь клетки посредством механизмов активного трансмембранного транспорта. Нейтральные (не имеющие электрического заряда) аминокислоты и анионные («кислые», сопряженные кислоты) L—аминокислоты транспортируются по механизму вторичного (сопряженного) активного однонаправленного транспорта (симпорт) вместе с ионами натрия Na^+ . Так из крови аминокислоты попадают в цитозоль клеток. Катионные («основные», сопряженные основания) L—аминокислоты, такие как L—аргинин⁺, L—лизин⁺, L—орнитин⁺ могут частично перемещаться в цитоплазму посредством механизмов, независимых от транспорта натрия. В этом случае движущей силой для их перемещения является электрический потенциал мембраны клетки. Анионные аминокислоты, такие как L—глутамат⁻ и L—аспартат⁻ имеют собственные механизмы транспорта, сопряженные с транспортом натрия Na^+ и калия **К**.

Внутриклеточный транспорт молекул. Внутри клеток везикулы и различные субстанции также транспортируются с помощью специальных белков. Например, в нервных клетках имеет место *аксон-ный транспорт* везикул как в направлении нервных окончаний (антероградно), так и в направлении тела нейронов (ретроградно). Внутриклеточные транспортные процессы осуществляются вдоль цитоплазматических микротрубочек при участии специфических белков кинезина и динеина. При этом *кинезин* транспортирует везикулы по микротрубочкам аксона в направлении терминалей нейронов, а *динеин* — в направлении их сомы.

2. Системные компенсаторно-приспособительные реакции.

К системным КПР данной подсистемы можно отнести увеличение или уменьшение интенсивности транспорта основных субстратов питания в ответ на увеличение, либо уменьшение поступления питательных веществ из ЖКТ с одной стороны, либо обусловлено увеличением или уменьшением интенсивности эндогенного питания.

Главным механизмом активации транспорта питательных субстратов

является увеличение синтеза активных переносчиков как трансмембранных (эпителиоцит), так и транспортных систем крови. Это, в первую очередь, относится к витаминам и микроэлементам, которые, транспортируются, как правило, с помощью специальных транспортных белков, образующихся в печени (см. выше), а также к липидам.

Увеличение поступления из кишечника липидных молекул приведет к повышению интенсивности образования в эпителиоцитах кишечника хиломикронных липидов лишь при мобилизации из печеночного депо и увеличении синтеза оболочечных белков, фосфолипидов и эфиров холестерина. Увеличение количества свободных жирных кислот сопровождается повышением в печени синтеза сывороточных альбуминов, которые переносят их в плазме крови. Все вышесказанное равно относится и к изменению интенсивности синтеза в печени ЛПОНП и ЛПНП, которые транспортируют к в скелетные мышцы, жировую ткань и другие ткани экзогенные и эндогенные ТГ.

Увеличение или уменьшение интенсивности транспорта основных липидных субстратов питания может быть опосредовано и через усиление синтеза и экспрессии рецепторов цитоплазматической мембраны адипоцитов, миокардиоцитов, скелетных мышц и клеток молочных желез, которые взаимодействуют с ЛПОНП. Активно также интенсифицирует транспорт питательных субстратов синтез и экспрессия фермента *липопротеинлипазы* (ЛПЛ), которая, прикрепляясь к плазматической мембране эндотелиальных клеток капилляров, высвобождает ТГ из ХМ и ЛПОНП. Усиление гидролиза ТГ до НЭЖК и глицерола, которые поступают в клетку, где они окисляются также стимулируют повышение интенсивности транспортных систем. И, наконец, при активации липолиза из подкожной жировой клетчатки, а также костного мозга и легких высвобождение НЭЖК будет стимулировать интенсивность транспорта во всех его звеньях.

Основным механизмом увеличения или уменьшения транспорта углеводов является изменение интенсивности *синтеза гликогена и его депонирования* при увеличении или уменьшении концентрации глюкозы в крови. Уменьшение депонирования гликогена в физиологических условиях может быть обусловлено повышенным его расщеплением в условиях недостатка ресинтеза при повышенном энергопотреблении. В мышечной ткани изменение интенсивности синтеза гликогена, который депонируется для обеспечения энергией организма при физической нагрузке, может быть вследствие увеличения ее интенсивности и объема. *Механизмами реализации усиления распада гликогена (гликогенолиз).*

и снижения его депонирования являются: а) возбуждение симпатической нервной системы (нервные импульсы проводятся к депо гликогена и активируют процесс его распада); б) повышение продукции гормонов, стимулирующих гликогенолиз (адреналина, глюкагона, тироксина и соматотропного гормона); в) интенсивная мышечная работа, что обуславливается увеличением потребления глюкозы мышцами; г) лихорадка, шок, эмоциональные нагрузки. Основными гормонами, активирующими гликогенолиз (расщепление гликогена) являются глюкагон, адреналин. Кортизол вызывает длительную активацию гликогенолиза в инсулинзависимых тканях при стрессе. *Причинами снижения синтеза гликогена* являются: а) снижение тонуса парасимпатической нервной системы; б) гипоксии различного генеза; в) поражение гепатоцитов (острые и хронические гепатиты, отравление гепатотропными ядами — фосфором, четыреххлористым углеродом, дихлорэтаном); г) гиповитаминозы В₁ и С; д) нарушение эндокринной регуляции (сахарный диабет, тиреотоксикоз, недостаточность коры надпочечников — болезнь Аддисона); е) наследственные болезни — агликогеноз или гликогеноз (дефект гликогенсинтазы).

3. Основные патологические состояния и саногенетические реакции

Нарушения обмена гликогена, связанные с его патологическим депонированием, проявляются *гликогеновыми болезнями*. Это группа наследственных нарушений, в основе которых лежит снижение или отсутствие активности ряда ферментов, катализирующих реакции синтеза (*агликогенозы*) или распада гликогена (*гликогенозы*). При печеночных формах в гепатоцитах нарушается гликогенолиз, обеспечивающий нормальный уровень глюкозы в крови, поэтому их общий симптом — это *гипогликемия* в постабсорбтивном периоде. Мышечные формы гликогенозов характеризуются нарушением гликогенолиза, обеспечивающего энергоснабжение скелетных мышц. Эти болезни проявляются при физических нагрузках и сопровождаются болями и судорогами в мышцах, слабостью и быстрой утомляемостью, гипогликемия не характерна.

В связи с дефектами того или иного фермента поступление в кровь глюкозы значительно сокращается, что обуславливает тяжелую гипогликемию, являющуюся причиной приступов судорог. Дефицит глюкозы в крови приводит к торможению выделения инсулина

из поджелудочной железы.

На это возникает первая СГР — стимуляция липолиза в жировой ткани. Формируется характерная для данного типа гликогеноза гипертриацилглицеролемиа. Интенсификация метаболизма липидов приводит к накоплению в крови молочной кислоты, кетонных тел и к ацидозу. Дефицит инсулина сопровождается снижением интенсивности синтеза белка (нарушается транспорт аминокислот).

Гомеостаз глюкозы часто нарушается при циррозе печени. Как правило, при этом определяют гипергликемию и снижение толерантности к глюкозе. Уровень же инсулина в плазме или в норме, или повышен, что связано с устойчивостью к нему. Устойчивость к инсулину объясняется абсолютным снижением способности печени метаболизировать глюкозу после нагрузки вследствие уменьшения массы функционирующих гепатоцитов. У больных циррозом печени снижение реакции на инсулин, возможно, связано с рецепторными и пострецепторными аномалиями в гепатоцитах.

У больных циррозом печени при исследовании натошак уменьшается роль углеводов как источника энергии (2% при циррозе и 38% у здоровых) и как следствие в качестве СГР увеличивается роль жиров (соответственно 86 и 45%). Это сопровождается мобилизацией триацилглицеролов в качестве источника энергии.

Главной причиной нарушения транспорта питательных веществ кровью является в снижении или нарушении синтеза транспортных белков в печени. При заболеваниях печени наблюдается нарушение расщепления белков (до аминокислот), синтеза белков, дезаминирования, трансаминирования, декарбоксилирования аминокислот. Вследствие этого возникают следующие нарушения:

1. *Гипопротеинемия* — снижение уровня белка обычно отражает нарушение белково-синтетической функции печени. Гепатоциты синтезируют практически весь альбумин, до 85% глобулинов. При тяжелых хронических заболеваниях печени образование альбумина уменьшается более чем в 2—3 раза.

2. Изменение состава глобулинов (высокий уровень α_2 - и особенно β -глобулинов) — может отмечаться при билиарном циррозе печени. Содержание трансферрина (входит в состав β -глобулина) снижается при гемохроматозе (нарушение обмена железа).

3. *Диспротеинемия* развивается при синтезе в печени качественно измененных глобулинов (парапротеинов — макроглобулинов, криоглобулинов).

4. Нарушение *метаболизма аминокислот* возникает при тяжелых поражениях печени и приводит к повышению уровня свободных аминокислот в крови, что сразу же отражается на интенсивности транспорта их из кишечника в печень.

Нарушение липидного транспорта при патологии печени характеризуется:

1. *Нарушением расщепления и всасывания жиров пищи в кишечнике*, что связано с дефицитом желчных кислот при патологии желчеобразования и желчевыделения;

2. *Нарушением синтеза и окисления триацилглицеролов, фосфолипидов, липопротеинов, холестерина*;

3. *Снижение синтеза липопротеинов*, что ведет к накоплению триацилглицеридов с последующей инфильтрацией и жировой дистрофией печени. Причинами возникновения этого состояния, в частности, является недостаток в пище липотропных веществ (холина — составной части лецитина, метионина или участвующих в их синтезе витамина В₁₂, фолиевой кислоты).

В патогенезе жировой дистрофии печени можно выделить следующие основные механизмы: а) поступление жира в печень; б) снижение синтеза фосфолипидов и повышение образования триацилглицеролов из жирных кислот; в) снижение окисления жирных кислот и липолиза;

4. *Пониженное образование в печени липопротеинов очень низкой плотности* (ЛПОНП — основная транспортная форма удаления триацилглицеролов из печени) или недостатка продукции липокаина поджелудочной железой.

Нарушение транспорта витаминов при патологии печени характеризуется: а) уменьшением всасывания жирорастворимых витаминов (ретинола, эргокальциферола, токоферола и др.) в результате нарушения желчевыделительной функции печени; б) нарушением депонирования витаминов (цианокобаламина, фолиевой, никотиновой кислот и др.) и их экскреции.

III. Подсистема эндогенного питания

1. Морфофункциональное строение и основные функции.

Третьей частью функциональной системы питания является внутриклеточное (эндогенное) питание клетки — извлечение энергии, усвоение пластических субстратов и других, необходимых для нормальной жизнедеятельности клетки, веществ из набора питательных компонентов,

доставляемого кровью к клетке. В нем, как уже говорилось, углеводы представлены глюкозой, белки — аминокислотами, жиры — жирными кислотами. Кроме того, к клетке доставляются вода, минеральные вещества, ионы и витамины.

Кроме переработки питательных веществ, поступающих в клетку, для энергетических нужд, понятие эндогенного питания включает в себя еще и утилизацию их для пластических (строительных) нужд клетки. Надо отметить, что качество и количество питания существенно отражается на строительной деятельности клетки.

Клеточные липиды. Количество и качественный состав жиров в пище (холестерин, жирные кислоты) во многом определяет свойства клеточных мембран, являясь необходимыми их структурными компонентами. Например, увеличение в пище жирных кислот с ненасыщенными связями увеличивает жидкое состояние липидов мембран клеток, и приводит к благоприятному для функции мембраны клетки изменению отношения фосфолипидов к сфингомиелинам и липидов к белкам. Избыток холестерина, напротив, увеличивает микровязкость мембран, понижая скорость диффузии через них. Дефицит в пище жирных кислот и холестерина нарушает липидный состав клеточных структур, и прежде всего, функцию ее мембран. Триглицериды формируют динамическое жировое депо в клетках, используемое клеткой при интенсивной работе (липолиз). Кроме того, жиры являются источником образования эндогенной воды и являются предшественниками синтеза стероидных гормонов, желчных кислот и простагландинов.

Клеточные белки. Потребность в клеточном белке определяется, прежде всего, потерей организмом азота. Клеточные белки находятся в состоянии непрерывного обмена и обновления. Клетки могут усваивать азот только в составе аминокислот, поступающих в организм в виде белков. Десять АМК из 20 не могут быть синтезированы в организме (незаменимые аминокислоты). И, несмотря на такую особенность организма, как реутилизация (повторное использование АМК, образовавшихся при распаде одних белковых молекул, для синтеза других), потребность в питании белком велика. Из АМК, поступающих в клетку с питательными веществами, синтезируются свойственные ей белковые молекулы: пептидные гормоны, коэнзимы. Кроме того, белки могут быть использованы как энергетический субстрат.

Углеводы клетки. Углеводы, попавшие в клетку, используются, прежде всего, для получения энергии. При избыточном поступлении глюкозы в клетку она запасается в виде гликогена. Организм человека

нуждается лишь в одном производных углеводов — аскорбиновой кислоте (витамин С). Но кроме энергетического значения, глюкоза в клетке выполняет и пластические функции. Так, в ходе ее окисления образуются промежуточные продукты -пентозы, которые входят в состав нуклеотидов и нуклеиновых кислот. Глюкоза также необходима для синтеза некоторых АМК, синтеза и окисления липидов, полисахаридов.

Вода и минеральные вещества. Вода является универсальным растворителем и участвует в большинстве внутриклеточных процессов. Поступление воды и минеральных ионов в клетку тесно связано, и обусловлено необходимостью поддержания осмотического давления внутри клетки. Осуществление ряда физиологических процессов в клетке, как, например, возбуждения, сокращения, синаптической передачи не возможно без поддержания в клетке определенной концентрации Na, K, Ca. и других минеральных ионов. Поскольку их синтез в организме не осуществляется, все они должны поступать организм с пищей. Не маловажное значение имеют для жизнедеятельности клетки такие микроэлементы как: Zn, Cu, P, J, F,S, Co, Mg, Mn, Fe, Se, Li, Cl, -HCO₃ и др.), являясь структурными элементами ферментов и участвуя во внутриклеточном метаболизме.

Витамины. Термин «витамины» используется для характеристики группы разнородных по химической природе веществ, не синтезируемых или синтезируемых в недостаточном количествах в организме. Они являются составными компонентами клеточных ферментных систем, играющими роль катализаторов обменных клеточных процессов. Основным источником водорастворимых витаминов являются растительные продукты. Основным источником жирорастворимых витаминов являются продукты животного происхождения. Пища, богатая витаминами А, Е, С, Р улучшает обмен липидов в мембранах, снижает ее вязкость. Витамины группы В участвуют в энергетическом обмене, обмене углеводов, жиров и аминокислот, входят в состав дыхательных ферментов. Витамин Д необходим для обмена кальция.

1.1.«Исполнительные структуры» — соматовегетативные, нейроэндокринные структуры (клетки, ткани и органы).

Внутриклеточный метаболизм (промежуточный обмен) включает такие превращения как расщепление биоорганических молекул (глюкозы, аминокислот, жирных кислот, глицерина) до конечных продуктов обмена (CO₂, H₂O, NH₃) с выделением энергии и ее аккумуляцией в виде АТФ и других макроэргических фосфатов. Совокупность процессов расщепления веществ с выделением энергии называется катаболизмом.

Из всех схем клеточной утилизации питательных веществ наиболее важной является система клеточной энергетической утилизации белков, жиров и углеводов. Путем облегченной диффузии (диффузия по градиенту концентрации, при участии белковых молекул-переносчиков) в клетку наряду с аминокислотами и жирными кислотами, поступает глюкоза, которая под влиянием энзимов цитоплазмы превращается в пировиноградную кислоту (анаэробный гликолиз) с образованием 2 макроэнергетических молекул АТФ. Аденозинтрифосфат — специализированная молекула аккумуляции энергии, высвободившейся в процессе окисления питательных веществ. При образовании внутримолекулярных связей молекулы АТФ энергия поглощается, а при их разрушении, наоборот — выделяется.

Превращение в цитоплазме клетки и в матриксе митохондрий пирувата, а также жирных кислот (бетта-окисление) и большинства аминокислот в ацетилкоэнзим А (АцКоА) приводит к образованию еще 6 молекул АТФ. И, наконец, АцКоА, поступая в митохондрии и окисляясь в них в цикле Кребса до атомов H_2 и CO_2 , образует еще 24 молекулы АТФ.

Атомы водорода из цикла Кребса, соединившись с НАД и НАДФ (переносчики атомов водорода из цикла Кребса в электронтранспортную цепь), поступают на систему ферментов внутренней, покрывающей кристы, митохондриальной мембраны (дыхательные ферменты). В результате действия ферментов переносчиков водорода, молекулы НАДН и НАДФН отдают два протона и электрона в эту электронтранспортную цепь. В ходе передачи электронов по цепи ферментов-переносчиков (цитохромы) на молекулярный кислород (в дальнейшем восстановленный кислород, соединившись со свободными ионами H , образует воду), возрастает электрический потенциал внутренней мембраны митохондрии от отрицательных его значений, до положительного потенциала, с наружной ее стороны. Это объясняется тем, что ферменты — цитохромы во внутренней мембране митохондрии расположены таким образом, что при переносе по их цепи пары электронов, последние три раза пересекает внутреннюю мембрану, каждый раз перенося с собой наружу два протона. В результате этого, снаружи мембраны возникает высокая концентрация протонов, имеющих положительный заряд и низкая с внутренней ее стороны. Как следствие, возникает разница потенциалов между наружным и внутренним слоем внутренней мембраны митохондрии. Энергия этого электрического потенциала, возникшего в результате окисления НАДН и НАДФН (весь процесс носит название окисления), в последующем аккумулируется в высокоэнергетических связях АТФ

(аденозинтрифосфорной кислоты). Этот процесс, носящий название фосфорилирования, происходит следующим образом.

Положительный электрический потенциал снаружи мембраны (электрическое поле и разность концентраций ионов H) формирует электрохимический трансмембранный градиент, благодаря которому ионы H, Ca и Na начинают возвращаться назад через мембрану. Это обратное движение протонов осуществляется через мембранный белок, расположенный на внутренней стороне мембраны, который, активируясь под действием протонного тока, присоединяет к себе и активирует фермент АТФ-синтазу. Этот фермент катализирует реакцию присоединения к АДФ (аденозиндифосфорной кислоты) фосфорной кислоты. Таким образом, энергия электрического (протонного) потенциала аккумулируется в макроэргических фосфатных связях молекулы АТФ, которые являются крайне нестойкими, и концевые фосфатные группы легко отщепляются от молекулы АТФ, освобождая энергию (7—10 ккал/моль). В последующем энергия передается переносом отщепившихся, богатых энергией фосфатных групп на различные субстраты и ферменты, активируя их.

1.2. «Рецептор результата». Внутриклеточные рецепторы в данной подсистеме являются или белки, взаимодействующие с факторами транскрипции. Факторы транскрипции — белки, контролирующие процесс синтеза мРНК на матрице ДНК (транскрипцию) путём связывания со специфичными участками ДНК. Большинство внутриклеточных рецепторов могут связываться с начальными, промежуточными или конечными субстратами обмена. В дальнейшем эти комплексы переходят в активное состояние, транспортируются вместе с лигандом в ядро клетки, там связываются с ДНК и либо индуцируют, либо подавляют экспрессию некоторого гена или группы генов, которые отвечают за синтез того или иного катоблического фермента клетки.

Особым внутриклеточным рецепторным механизмом, который играет важную роль во внутриклеточном обмене веществ является рецептор оксида азота действия обладает Проникая через мембрану оксид азота (NO) связывается с растворимой (цитозольной) гуанилатциклазой, ферментом который синтезирует вторичный посредник — цГМФ.

1.3. «Обратная афферентация» — внутриклеточные молекулярные сигналы многочисленны, среди них в первую очередь следует назвать собственно регуляторы клеточного цикла: циклины, циклинзависимые протеинкиназы, их активаторы и ингибиторы и т. д. В большинстве случаев передача сигнала внутри клетки представляет собой цепь последовательных биохимических реакций, осуществляемых ферментами,

часть из которых активируется вторичными посредниками. Такие процессы обычно являются быстрыми: их продолжительность — порядка миллисекунд в случае ионных каналов и минут — в случае активации протеинкиназ и липид-опосредованных киназ. Однако в некоторых случаях от получения клеткой сигнала до ответа на него могут проходить часы и даже сутки (в случае экспрессии генов). Пути передачи сигнала, или сигнальные пути, часто бывают организованы как сигнальные каскады: количество молекул белков и других веществ, принимающих участие в передаче сигнала, возрастает на каждом последующем этапе по мере удаления от первоначального стимула. Таким образом, даже относительно слабый стимул может вызывать значительный ответ. Это явление называется *амплификацией сигнала*.

1.4. «Центральная архитектоника» в данной подсистеме являются клеточное ядро. Известно много способов регуляции жизнедеятельности клетки, включая генетическую регуляцию внутриклеточных процессов. Регуляция обменного клеточного цикла регулируются внутриклеточными сигналами под влиянием внутриклеточных регуляторов. Некоторые из таких молекулярных сигналов расцениваются как стимулирующие или блокирующие синтез ферментов обмена. После взаимодействия с соответствующими рецепторами такие сигналы (в значительном числе случаев при помощи связанных с G-белками протеинкиназ) передаются на соответствующие участки генома, активируя транскрипцию контролирующих фазы клеточного цикла генов (например, циклинзависимых протеинкиназ). Поэтому одной из функций ядра является регуляция процессов метаболизма, включающий все превращения вещества и энергии, протекающие в клетках. Клетки — программные системы, дающие адаптивные ответы в рамках генетических стереотипов. Функционирование клеток представляет собой реализацию стереотипных программ реагирования, получением полезного приспособительного результата. Весь обмен веществ происходит под контролем генетического аппарата клеток.

1.5. Главным полезным приспособительным результатом клеточной ФС, необходимых для успешного выживания и обеспечивающих адаптивный эффект, является сохранение адекватности и нормальной взаимообусловленности во времени и пространстве при любых внешних условиях четырех обменных процессов: энергетического, углеводного, липидного и белкового обмена веществ.

2. Системные компенсаторно-приспособительные реакции.

Возникновение КПР в системе эндогенного питания связано с увеличением или уменьшением, а также изменением структуры переработки (утилизации) в клетку питательных веществ. Прежде всего, это относится к липидному и углеводному компоненту питания.

Скорость и объем утилизации липидов и углеводов регулируется внеклеточными и внутриклеточными механизмами. Основными стимулами увеличения или уменьшения утилизации энергетических субстратов (глюкоза и жирные кислоты) в клетке является изменение их концентрации в цитозоле (все окислительные каскадные реакции являются равновесными с отрицательной обратной связью), а также изменение концентрации макроэргов (АТФ) в клетке. Это, прежде всего, может быть следствием повышенного их использования (активизация внутриклеточных процессов) вследствие повышения функциональной активности перерабатывающих ферментных каскадов клетки.

Перегрузка клетки липопротеидами низкой и очень низкой плотности приводит к активации в клетке метаболических компенсаторно-приспособительных реакций, предохраняющих от холестериновой перегрузки: активизируется его эстерификация и дренажные механизмы обратного транспорта холестерина, понижается синтез собственного холестерина, но при этом усиливается синтез мембран с использованием холестерина.

Другой клеточной КПР, направленной на компенсацию перегрузки определенными компонентами питания и повышающей устойчивость клетки, является увеличение активности буферных систем клетки: ограничение внутриклеточного ацидоза, нарастающего вследствие интенсификации окислительных процессов. Все выше сказанное в свою очередь инициирует другую КПР- оптимизация содержания и циркуляции внутриклеточной жидкости: *уменьшение объема клеток.*

Относительно сложной, но эффективной клеточной КПР является *изменение числа и чувствительности мембранных рецепторов*, путем погружения или поднятия на поверхность клетки их активных молекулярных центров, например инсулин-рецепторного комплекса переноса углеводов или белка-рецептора клетки, ответственного за распознавание липопротеидов низкой и очень низкой плотности.

Другой клеточной КПР системы эндогенного питания является неспецифическое возбуждение аденилатциклазной (транспортной) системы мембраны клетки. Интенсифицируется трансмембранный перенос энергетических субстратов и, прежде всего, углеводов и жиров. Важным компонентом повышения устойчивости клетки является увеличение

функциональной активности и эффективности ионных насосов, а также оптимизация регулирования трансмембранного распределения ионов К, Na и Са.

Отмечается также интенсификация функционирования внутриклеточных структур: активируется система тканевого дыхания, задействуются резервные органеллы (принцип перемежающейся активности) и, в первую очередь, митохондрии, где активизируются процессы окисления внутриклеточных резервных молекул и депонированных субстратов, увеличивается в системе гликолиза продукция АТФ и ее ресинтез. Определенный вклад в интенсификацию энергообеспечения внутриклеточных процессов вносит активация ферментов внутриклеточного транспорта и утилизации энергии АТФ (адениннуклеотидтрансферазы, креатинфосфокиназы, АТФазы).

Другой эффективной КПР является изменение интенсивности синтеза (количества) различных вторичных внутриклеточных посредников передачи информационного сигнала (инизитолтрифосфат, диацилглицерол, цАМФ, цГМФ, внутриклеточный информационный адаптер — G-белки и т. д.), с помощью которых осуществляется информационная связь мембранных рецепторов с эффекторными системами клетки и активируется большинство клеточных ферментативных систем эндогенного питания. Все описанные выше компенсаторно-приспособительные реакции, направленные на предотвращение одномоментного перегруза питательными субстратами или демфирования их дисбаланса.

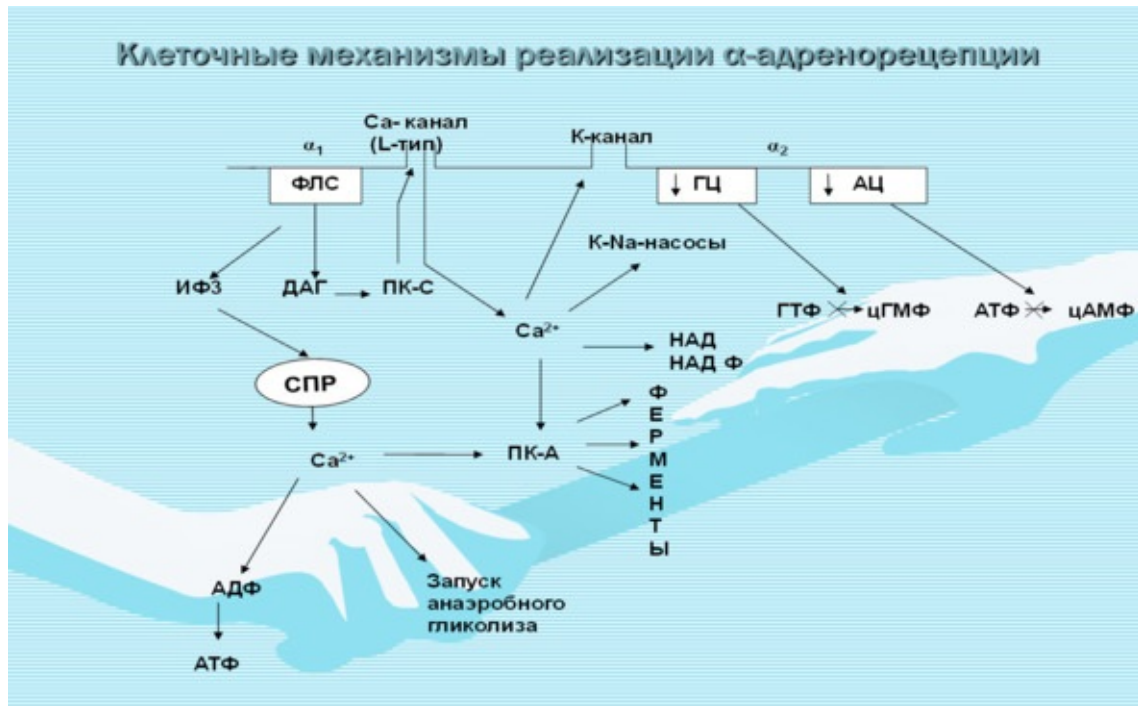
Активация клеточной функциональной активности индуцируется посредством активации холинэргических нервнорефлекторных механизмов (соматические и вегетативные нервы). Что, в свою очередь, сопровождается активацией симпатической системы, которая посредством активации адренорецепторов клеток (альфа- и бета), а также формирования адекватной сосудистой реакции (рабочая гиперемия) активирует внутриклеточные процессы утилизации питательных веществ.

Внутриклеточные эффекты стимуляции альфа-адренорецепторов заключаются в запуске и подготовке (перестройке) всех клеточных эффекторных структур для работы на новом уровне функциональной активности (покой-работа). При этом можно условно выделить два относительно самостоятельных пути:

1. Ативация через альфа-1-адренорецепторы структурной перестройки клеточных анаболических ферментативных систем.

2. Угнетение через альфа-2-адренорецепторы катаболических

ферментов: аденилатциклазы и гуанилатциклазы. (рис.1).

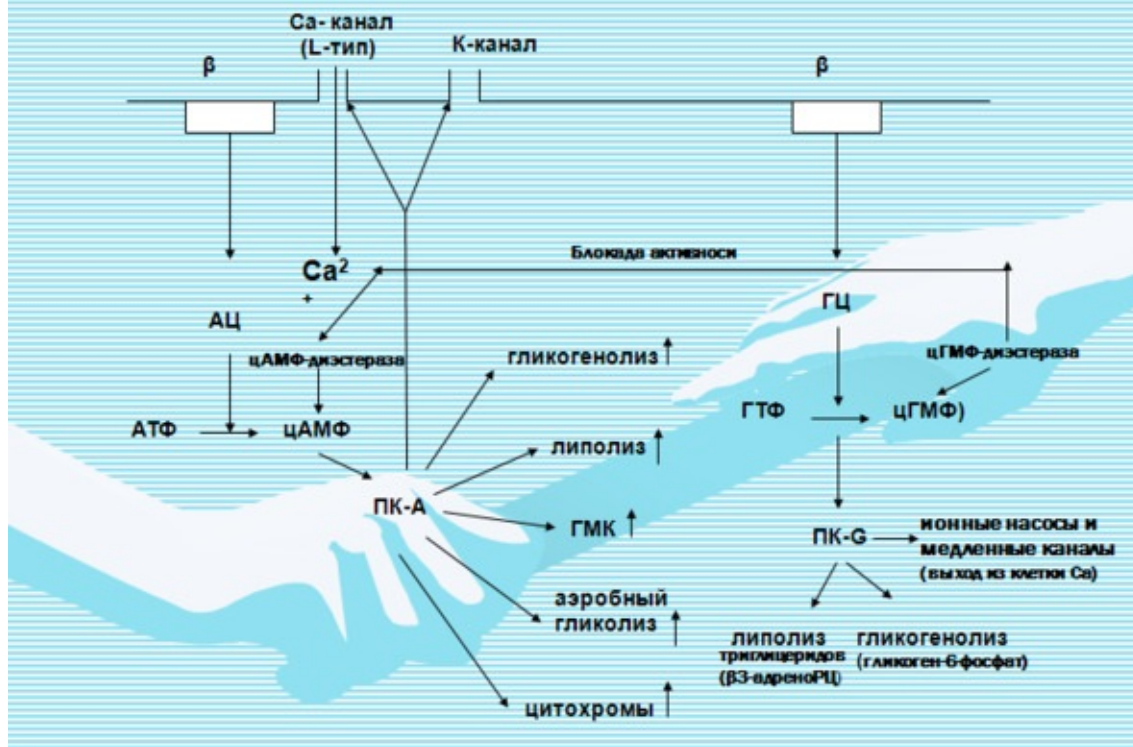


В эффектах стимуляции бета-адренорецепторов, смысл которых заключается в энергетическом обеспечении длительной работы клетки на более высоком уровне функциональной активности, также можно выделить два относительно самостоятельных вида реакций:

1. Активация катаболической ферментативной системы аденилатциклазы (АЦ) с образованием вторичного посредника цАМФ, с последующей активацией им цАМФ-зависимой протеинкиназы А (ПК-А).

2. Активация гуанилатциклазы (ГЦ) с образованием вторичного посредника цГМФ, с последующей активацией им протеинкиназы G (ПК-G). (рис.2)

Клеточные механизмы реализации β -адренорецепции



Кроме нервно-рефлекторных механизмов в инициации и регуляции системных КПР принимают и гормоны. Глюкоза в клетках может подвергаться гликолизу с целью получения энергии в виде АТФ. Первым ферментом в цепи гликолиза является гексокиназа. Активность гексокиназы клеток находится под регулирующим влиянием гормонов — так, инсулин резко повышает гексокиназную активность и, следовательно, утилизацию глюкозы клетками, а глюкокортикоиды понижают гексокиназную активность.

Главным гормоном принимающим участие в реализации КПР в системе эндогенного питания является инсулин. Действие инсулина на клетки-мишени начинается после его связывания со специфическими димерными мембранными рецепторами. Инсулин-рецепторный комплекс сигнал внутрь клетки. Образование инсулин-рецепторного комплекса активирует тирозинкиназу, запускающую процессы фосфорилирования (рис.3).

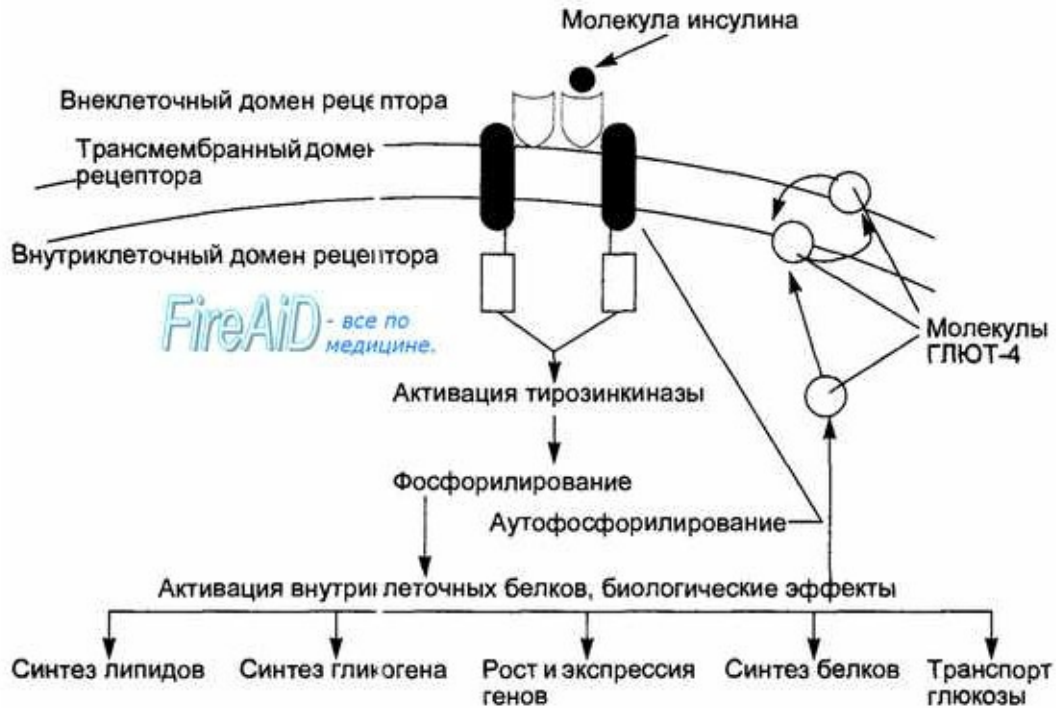


Рис. 3. Схема механизма действия инсулина на клетку-мишень

Инсулин-рецепторный комплекс вызывает активирование фосфолипазы С, образование вторичных посредников инозитолтрифосфата и диацилглицерола, активацию протеинкиназы С, ингибирование цАМФ. Участие нескольких систем вторичных посредников объясняет многообразие и различия эффектов инсулина в разных тканях (рис.3).

Инсулин оказывает влияние на все виды обмена веществ, способствует анаболическим процессам, увеличивая синтез гликогена, жиров и белков, тормозя эффекты многочисленных контринсулярных гормонов (глюкагона, катехоламинов, глюкокортикоидов и соматотропина). Все эффекты инсулина по скорости их реализации подразделяют на 4 группы:

- очень быстрые (через несколько секунд) — гиперполяризация мембран клеток (за исключением гепатоцитов), повышение проницаемости для глюкозы, активация Na-K-АТФазы, входа K^+ и откачивания Na , подавление Ca-насоса и задержка Ca^{2+} ;

- быстрые эффекты (в течение нескольких минут) — активация и торможение различных ферментов, подавляющих катаболизм и усиливающих анаболические процессы;

- медленные процессы (в течение нескольких часов) — повышенное поглощение аминокислот, изменение синтеза РНК и белков-ферментов;

очень медленные эффекты (от часов до суток) — активация митогенеза и размножения клеток.

Важнейшим эффектом инсулина является увеличение в 20—50 раз транспорта глюкозы через мембраны мышечных и жировых клеток путем облегченной диффузии по градиенту концентрации с помощью чувствительных к гормону мембранных белковых переносчиков, называемых ГЛЮТ. В мембранах разных видов клеток выявлены 6 типов ГЛЮТ (рис. 6.23), но только один из них — ГЛЮТ-4 — является инсулинозависимым и находится в мембранах клеток скелетных мышц, миокарда, жировой ткани.

Инсулин влияет на углеводный обмен, что проявляется: 1) активацией утилизации глюкозы клетками, 2) усилением процессов фосфорилирования; 3) подавлением распада; и стимуляцией синтеза гликогена; 4) угнетением глюконеогенеза; 5) активацией процессов гликолиза; 6) гипогликемией.

Действие инсулина на белковый обмен состоит в: 1) повышении проницаемости мембран для аминокислот; 2) усилении синтеза иРНК; 3) активации в печени синтеза аминокислот; 4) повышении синтеза и подавлении распада белка.

Основные эффекты инсулина на липидный обмен:

- стимуляция синтеза свободных жирных кислот из глюкозы;
- стимуляция синтеза липопротеиновой липазы в клетках эндотелия сосудов и благодаря этому активация гидролиза связанных с липопротеинами крови триглицеридов и поступления жирных кислот в клетки жировой ткани;
- стимуляция синтеза триглицеридов;
- подавление распада жира;
- активация окисления кетоновых тел в печени.

Широкий спектр метаболических эффектов инсулина в организме свидетельствует о том, что гормон необходим для осуществления функционирования клеток всех тканей, органов и физиологических систем поддержания гомеостаза и осуществления механизмов приспособления КТР. Недостаток инсулина (относительный дефицит по сравнению с уровнем контринсулярных гормонов, прежде всего глюкагона) приводит к сахарному диабету. Избыток инсулина в крови, например при передозировке, вызывает гипогликемию с резкими нарушениями функций центральной нервной системы, использующей глюкозу как основной источник энергии независимо от инсулина.

Второй гормон имеющий большое значение для реализации КТР

в системе эндогенного внутриклеточного питания является глюкагон. Глюкагон является мощным контринсулярным гормоном и его эффекты реализуются в тканях через систему вторичного клеточного посредника аденилатциклаза — цАМФ. В отличие от инсулина, глюкагон повышает уровень сахара крови, в связи с чем его называют гипергликемическим гормоном (рис.4).

Основные эффекты глюкагона проявляются в следующих сдвигах метаболизма в клетке:

- активация гликогенолиза в клетках печени и мышцах;
- активация глюконеогенеза;
- активация липолиза и подавление синтеза жира в адипоцитах;
- повышение синтеза кетоновых тел в печени и угнетение их окисления;
- стимуляция катаболизма белков в клетках тканей, прежде всего печени, и увеличение синтеза в ней мочевины.

Кроме этих двух гормонов на интенсивность внутриклеточных КПП влияют следующие гормоны:

1. Адипонектин: усиление захвата глюкозы периферическими тканями; усиление окисления жирных кислот в клетке.

2. Адреналин: стимуляция внутриклеточного гликогенолиза и липолиза.

3. Глюкокортикоиды: стимуляция глюконеогенеза; снижение в клетке синтеза белка и жира, усиление их распада; снижение утилизации глюкозы и аминокислот клетками; увеличение мобилизации жирных кислот и глицерина из жировой ткани.

4. Гормон роста: повышение синтеза белка в клетке (индукция белкового анаболического действия); торможение утилизации углеводов и снижения чувствительности к действию инсулина; повышение внутриклеточного окисления жира, липолиза и кетогенеза.

5. Секретин: глюкагоноподобное действие.

6. Тиреоидные гормоны: стимуляция синтеза и деградации белков; усиление действия адреналина в отношении гликогенолиза и глюконеогенеза; потенциация действия инсулина на синтез гликогена и утилизацию глюкозы; увеличение скорости всасывания глюкозы в кишечнике скорости ее захвата жировой тканью и мышцей; усиление липолиза в жировой ткани; усиление метаболизма холестерина.

В результате продолжительной активации метаболических процессов в клетке, ускоряется синтез и сборка органоидов, увеличивается размер клетки и число функционирующих в ней структур. Этот вариант КПП

можно обозначить как *клеточная адаптация*. Эта форма долговременной КПР, развивающаяся на основе срочных, многократно реализуемых КПР называется *гипертрофией*. Гипертрофия нередко является причиной такого хорошо известного адаптивного феномена как «*системный структурный след*». Формирование под влиянием повышенной и длительной функциональной активности клетки генетической реакции: активации синтеза нуклеиновых кислот и специфических белков, приводит к увеличению экспрессии определенных генов. Избирательные изменения генетической программы в свою очередь приводят к избирательному росту активности ключевых структурных элементов клетки (мембраны, органеллы, группы ферментов и т. д.), которые и обеспечивают в последующем увеличение функциональной мощности клеточных систем, ответственных за формирование КПР (феномен адаптационной стабилизации структур — ФАСС).

3. Основные патологические состояния и саногенетические реакции

В каждой клетке организма каждую секунду протекают различные биохимические реакции по производству биологически активных веществ, по переработке токсинов, синтезу «строительных» материалов для самой клетки. Любую клетку можно сравнить с «заводом», в котором есть все, начиная с «электростанции», и заканчивая «высокотехнологическим биопроизводством».

Можно выделить ряд феноменов нарушения эндогенного питания. Это, прежде всего, недостаток (голодание) или избыток (переедание) белкового, углеводного, липидного, водного, минерального и витаминного внутриклеточного обмена. Имеет большое значение также несбалансированность питания. Это может быть связано с алиментарными (пищевыми) причинами, но также с патологией в высших отделах системы питания: обработка пищи — ЖКТ, транспорт питательных веществ внутрь клетки. В последнем случае роль управляющего берет на себя эндокринная система, а точнее ее гормоны. Они играют роль таможни на границе клетки, причем каждый вид выполняет свою функцию. По команде сверху, они дают «добро» на пропуск соответствующих комплекствующих (необходимое сырье) в клетку, для выпуска заказанной продукции. Кроме того гормоны регулируют и вывоз готовой продукции, а также удаление отходов производства.

Велика роль гормонов и во внутриклеточной регуляции. Они регулируют внутриклеточные анаболические и катаболические процессы:

активизируют или ингибируют клеточные ферменты, изменяют их количество.

Но кроме внеклеточных причин нарушения питания, о которых мы говорили в предыдущих разделах, есть причины внутриклеточного генеза:

1. Нарушение транспорта питательных веществ через клеточную мембрану (например, глюкозы при сахарном диабете).

2. Нарушения центральных внутриклеточных катаболических путей.

3. Расстройства процессов биологического окисления в митохондриях.

4. Разобщение процессов окисления и фосфорилирования.

5. Нарушение транспорта АТФ из митохондрий к местам использования.

6. Нарушение использования энергии АТФ.

Нарушение транспорта питательных веществ через клеточную мембрану (например, глюкозы при сахарном диабете) было довольно подробно описано выше, поэтому остановимся на внутриклеточных причинах.

2. Нарушения центральных внутриклеточных катаболических путей, которые могут приводить к расстройствам энергообеспечения клеток, могут быть следствием:

— угнетения гликолиза;

— нарушения цикла Кребса;

— расстройства пентозного цикла;

— угнетение окисления жирных кислот;

— нарушения процессов дезаминирования и окисления аминокислот.

2.1. Основными причинами нарушений центральных катаболических путей в клетках могут быть:

— уменьшение содержания витаминов и витаминоподобных веществ в клетках (витаминовая недостаточность);

— приобретенное уменьшение активности ферментов: (уменьшение активности отдельных молекул ферментов — действие метаболических ядов, уменьшение количества молекул ферментов — расстройства белоксинтетической функции клеток);

— наследственно обусловленные энзимопатии. Описаны многочисленные генетические дефекты ферментов гликолиза, пентозного цикла, катаболических превращений аминокислот. Сегодня не известны какие-либо энзимопатии, затрагивающие цикл Кребса и β -окисление жирных кислот;

— дефицит АТФ. АТФ используется клеткой для активации субстратов, которые поступают в центральные катаболические пути

(например, фосфорилирование глюкозы и фруктозо-6-фосфата, активация жирных кислот). Дефицит АТФ создает «порочный круг» — он нарушает катаболические превращения питательных веществ, что ведет к нарушению ресинтеза АТФ. Это, в свою очередь, усугубляет дефицит макроэргических соединений.

2.2. Развитие витаминной недостаточности в клетках могут вызывать:

- гипо- и авитаминозы;
- нарушение транспорта витаминов в клетку;
- нарушения превращения витаминов в коферменты;
- нарушения образования холоферментов — комплексов коферментов с апоферментами.

3. Основные причины нарушения биологического окисления в митохондриях клеток:

- дефицит коферментов: НАД, ФМН, убихинона;
- дефицит микроэлементов: Fe (входит в состав железо-серных центров НАДН-дегидрогеназного комплекса и цитохромов) и Cu (входит в состав цитохромоксидазы);
- блокада транспорта электронов по дыхательной цепи (действие ядов — ротенона, антимицина А, амитала, цианидов, оксида углерода (II), сероводорода);
- нарушение акцепторного контроля дыхания (АДФ не контролирует скорость транспорта электронов по дыхательной цепи).

4. Разобщение окисления и фосфорилирования — это состояние, при котором энергия, освобождающаяся в процессе транспорта электронов по дыхательной цепи, не способна аккумулироваться в макроэргических связях АТФ и поэтому выделяется в виде теплоты. Для этого состояния характерны уменьшение ресинтеза АТФ и увеличение потребления кислорода клетками.

В основе разобщения окисления и фосфорилирования могут лежать следующие механизмы:

- уменьшение градиента концентраций ионов водорода между матриксом митохондрий и цитоплазмой;
- уменьшение трансмембранного электрического потенциала на внутренней митохондриальной мембране;
- нарушения АТФ-синтетазного ферментного комплекса;
- использование энергии градиента концентраций ионов водорода не на синтез АТФ, а на другие цели (транспорт ионов кальция из цитоплазмы в митохондрии, транспорт фосфата, АДФ, АТФ и др.).

5. Дефицит АТФ в клетке вызывает в ней:

— нарушение механической работы — сокращения контрактильных структур клеток. Это проявляется расстройствами элементарных клеточных функций (сокращения, миграции, экзо- и эндоцитоза, клеточного деления, движения ресничек, жгутиков);

— нарушение осмотической работы — процессов активного транспорта ионов (страдают механизмы как первичного, так и вторичного активного транспорта: натрий-калиевый и кальциевый насосы, натрий-кальциевый и натрий-водородный обменные механизмы — нарушение внутриклеточного гомеостаза и повреждение клетки);

— нарушение химической работы — биосинтеза веществ и нарушение самообновления и самовоспроизведения клеток, механизмов их долговременной адаптации к действию факторов окружающей среды — медленная гибель клеток.

В условиях **дефицита АТФ** нарушаются не только реакции биосинтеза веществ (анаболизм), но и реакции их расщепления (катаболизм). Это связано с тем, что при дефиците АТФ непосредственно нарушаются:

— активация субстратов (фосфорилирование) и вовлечение их в катаболические пути (гликолиз, р-окисление);

— активация многих ферментов, осуществляемая Протеинкиназами; в) образование циклического АМФ.

Уменьшение содержания АТФ в клетке приводит к угнетению функции Са-насосов, вследствие чего увеличивается концентрация ионов кальция в цитоплазме. Это вызывает разобщение окисления и фосфорилирования — в результате дефицит АТФ возрастает. Недостаточность АТФ в клетке является причиной нарушений ее белоксинтетических функций. Страдает синтез всех белков, в том числе и белков-ферментов. Это ведет к нарушению катаболических превращений питательных веществ в клетке и процессов биологического окисления — дефицит АТФ увеличивается.

Наиболее общей клеточной СГР, направленной на компенсацию нарушения питания клетки является усиление пластических (строительных) процессов путем активации генома, который отвечает за репродукцию мембранных структур, ответственных за трансмембранный перенос питательных веществ.

При возникновении повреждения в клетке активируются *клеточные саногенетические программы* и формируются клеточные саногенетические реакции (СГР). Процесс саногенеза клетки включает в себя внутриклеточные СГР, которые реализуются поврежденными клетками и межклеточные КПР, которые реализуются неповрежденными клетками.

Внутриклеточные саногенические процессы, которые направлены на:

- компенсацию нарушений энергетического обеспечения клетки;
- уменьшение выраженности или устранение дисбаланса ионов и воды в клетке;
- компенсация расстройств механизмов регуляции внутриклеточных процессов;
- регенерация; гипертрофия; гиперплазия.

1. Компенсация энергетических нарушений состоит в:

- активации ресинтеза АТФ в ходе тканевого дыхания в митохондриях;
- активация механизмов транспорта АТФ к эффективным структурам клетки;
- активация механизмов использования АТФ;
- снижение интенсивности пластических процессов;
- активация ресинтеза АТФ в ходе гликолиза;
- снижение функциональной активности клетки.

Все это вместе взятое уменьшает степень нарушений энергообеспечения клетки.

2. Уменьшение выраженности или устранение дисбаланса ионов и воды в клетке включает в себя:

- активация буферных систем;
- снижение степени нарушения энергообеспечения клетки;
- снижение степени повреждения мембран и ферментов клетки;
- активация пассивных механизмов трансмембранного переноса ионов и жидкости.

3. Компенсация расстройств механизмов регуляции внутриклеточных процессов в клетке включает в себя:

- изменение числа рецепторов клетки;
- изменение чувствительности рецепторов клетки к БАВ;
- избирательное изменение числа и активности внутриклеточных посредников регуляции.

Все вместе взятое приводит к уменьшению степени расстройств регуляции клетки при повреждении.

Одним из пусковых механизмов запуска **саногенетических процессов в клетке** является упоминавшееся уже выше *каскадное окисление арахидоновой кислоты*, которое наступает в ответ на любое повреждение клеточной мембраны. Арахидоновая кислота окисляется по двум альтернативным путям, превращаясь, в так называемые, эйкозаноиды — медиаторы тканевого воспаления. Один путь приводит к образованию простаноидов (простагландины и тромбоксаны). Другой путь приводит

к образованию лейкотриенов. Эйкозаноиды не накапливаются в клетках, они всегда синтезируются заново, представляя собой медиаторную систему острой саногенетической реакции на повреждение. Они быстро инактивируются в системном кровотоке и поэтому эйкозаноиды действуют только на ту клетку, которая их секретирует и на ее ближайших соседей, являясь по сути паракринным регулятором. Таким образом, именно альтерация клеточной мембраны приводит к образованию липидных медиаторов воспаления — клеточной и тканевой саногенетической реакции на повреждение.

Одной из **самых ранних саногенетических реакций клетки**, имеющей важнейшее значение в процессе ее восстановления, является *управляемое (программируемое) снижение ее функциональной и метаболической активности*. В отличие от компенсаторно-приспособительных реакций, в основе которых лежит, прежде всего, усиление внутриклеточных метаболических процессов, при разворачивании этой саногенетической клеточной реакции отмечается регулируемое уменьшение в условиях развития гипоксии расхода энергии, метаболических субстратов и кислорода.

Важным механизмом, обеспечивающим временное программируемое снижение жизнедеятельности клетки, является *механизм демпфирования влияния внеклеточных регулирующих стимулов*. Резкие колебания в экстрацеллюлярном пространстве количества гормонов, нейромедиаторов или каких-либо веществ, неблагоприятно воздействующих на клетку и могущих привести к нарушению ее жизнедеятельности, будут демпфированы за счет снижения активности фосфоинозитольной системы и циклических нуклеотидов, то есть за счет управляемого ограничения синтеза мембранных рецепторов и вторичных внутриклеточных информационных посредников (см. предыдущую главу). Благодаря этому может изменяться в значительной мере характер и выраженность ответа клетки на регулирующие внеклеточные стимулы. Это обеспечивает большую устойчивость к факторам воздействия. Уменьшение регулирующего влияния на клетку извне может быть скомпенсировано за счет определенной *автономизации ее внутриклеточных* метаболических процессов по принципу положительной или отрицательной обратной связи (феномен самостимуляции и ауторецепции).

Программируемое снижение интенсивности всех клеточных обменных процессов в условиях нарастания гипоксии может быть также достигнуто посредством блокады *генов определяющих активность метаболических процессов в клетке (синтез белков ферментов)*. В результате этого

процесса может развиваться **клеточная атрофия** — уменьшения размеров клетки и числа, функционирующих в ней структур, при сохранении ее жизнеспособности.

При развитии гипоксии клетки саногенетическим механизмом компенсации нарушения энергосинтеза является *активация анаэробного гликолиза*. При снижении АТФ/АДФ+АМФ происходит активация фермента фосфофруктокиназы (ФФК) и переход гликолиза на анаэробный путь. Но в реализации этой саногенетической реакции заложен патологический элемент: накопления недоокисленного лактата (молочная кислота), которое в итоге приводит к внутриклеточному ацидозу и остановке анаэробного гликолиза за счет кислотного угнетения ФФК. Определенным саногенетическим механизмом защиты от энергодефицита является также *включение в энергопереработку белка*.

Как указывалось выше, одним из значимых механизмов повреждения клетки является разрушение мембран и энзимов клетки свободнорадикальными и перекисными реакциями. Для защиты от этого повреждающего воздействия у клетки сформирована специальная защитная (саногенетическая) система — *антиоксидантная система*. Антиоксиданты — не просто набор веществ, они способны восстанавливать друг друга и взаимодействовать между собой.

Описаны три компонента антиоксидантной системы:

1.Энзимы предупредительного действия, восстанавливающие радикал до неактивного состояния: а) супероксиддисмутаза (инактивирует радикалы кислорода), каталаза и глутатионпероксидаза (расщепляют перекиси водорода и липидов).

2.Ферменты прерыватели цепной реакции, переводящие активные радикалы в перекись водорода, разрушаемую каталазой (фенолы: токоферол, амины: цистамин).

3.Хелаторы, способные связывать металлы-катализаторы свободнорадикальных реакций (унитиол).

Все упомянутые энзимы являются металлоферментами, так как в состав их активных центров входят микроэлементы (Zn, Si, Mn, Cu, Fe). Главные антиоксидантные субстраты клеток — это тиоловые соединения: глутатион, цистеин, Д-пеницилламин. Для поддержания необходимой активности антиоксидантной системы требуются не только микроэлементы, но и витамины. Так, для восстановления глутатиона нужны витамины РР и С. Кроме того, некоторые из них являются сами антиоксидантами, например, витамин Е сам «ловит» свободный электрон при инактивации липоперекисей.

Запуск антиоксидантной системы в попытке предохранить организм от окислительного удара (стресса) возможен через синтез макрофагами различной локализации (в ответ на появление в тканях интерлейкина— 1 и ряда других медиаторов воспаления — эйкозаноидов), сывороточных белков (церулоплазмин, С-реактивный белок, гаптоглобин, амилоид А и т. д.), которые служат тиоловыми антиоксидантами.

Саногенетическим механизмом защиты от свободнорадикального окисления является не только выработка клеткой, но и поглощение ею извне множества антиоксидантов. Саногенетические программы синтеза клеточных антиоксидантов зависят не только от экспрессии генов, отвечающих за синтез белков-протекторов (белки глобулины острой фазы), но и от достаточного и своевременного поступления в клетку субстратов и незаменимых компонентов для этого синтеза. Кроме того, избыток активных кислородосодержащих радикалов (АКР) может секвестрироваться в пероксисомах.

При повреждении внутриклеточных мембран может развиваться такая саногенетическая реакция как *лизосомальная аутофагия*. Но, наряду с этим, наблюдается *резкая активация внутриклеточных буферных систем* для инактивации чрезмерной гидролитической активности лизосомальных энзимов. Важную роль в ликвидации патогенного агента и защите от его повреждающего действия на мембраны и ферменты клетки играют *энзимы микросом эндоплазматической сети*, обеспечивающие физико-химическую трансформацию патогенных факторов путем их окисления, восстановления, деметилирования и т. д. Но в определенных условиях эти ферменты: оксигеназы со смешанной функцией — «ОСФ-цитохром» (концом ферментативной цепочки является цитохром 450), могут сами стать причиной повреждения клетки, образуя активные продукты, разрушающие жизненноважные клеточные структуры (ДНК, РНК, белки, кофакторы). Они также могут генерировать образование супероксидных радикалов кислорода и перекиси водорода, которые вызывают острое токсическое повреждение клетки.

К многоступенчатым клеточным саногенетическим реакциям можно отнести и *регенерацию*. *Регенерация клетки*, направленная на восстановление отдельных ее структур (органелл, мембран) взамен поврежденных, может достигаться за счет внутриклеточной гипертрофии. В случае повреждения части клетки (парциальный некроз) пострадавшая часть отделяется от интактной части клетки вновь образующейся компенсаторной «демаркационной» мембраной. После лизиса поврежденной части клетки, функция клетки восстанавливается за счет

гипертрофии ее неповрежденной части — КПР, заключающаяся в увеличении числа структурных элементов клетки — ее органелл, например, митохондрий.

Другим способом клеточной саногенетической регенерации, с известным допущением, можно назвать *гиперплазию* — редупликацию клетки путем митоза. Этим путем может достигаться функциональное замещение погибшей клетки и компенсация структурного дефекта ткани. Два последних примера являются яркой иллюстрацией того, что и компенсаторно-приспособительные и саногенетические реакции постоянно взаимодействуют и дополняют друг друга. Следует особо отметить, что на клеточном уровне дифференциация компенсаторно-приспособительных и саногенетических реакций затруднена, во-первых, за счет ограниченности набора физиологических механизмов защиты клетки, а во-вторых, вследствие того, что и те и другие могут развиваться и протекать параллельно. Регенерация клеток и клеточных структур может быть *полной и неполной*, то есть она не всегда приводит к полному восстановлению ее жизненных функций.

ГЛАВА 4. Функциональная система очищения (выделения): структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и саногенез системы

Выделение — часть обмена веществ, осуществляемая путем выведения из организма конечных и промежуточных продуктов метаболизма, чужеродных и излишних веществ, для обеспечения оптимального состава внутренней среды (гомеостаз) и нормальной жизнедеятельности. Нарушение процессов выделения (механизма гомеостаза) неизбежно приводит к нарушению гомеостаза и всех функций организма, вплоть до его гибели. Выделение неразрывно связано с очищением организма, являясь его механизмом, его конечной стадией. Выделение связано с обменом воды, поскольку основная часть, предназначенных для выведения из организма веществ выделяется в растворенном виде.

1. Морфофункциональное строение и основные функции.

Как указывалось выше в состав функциональной системы выделения веществ из внутренней среды входят:

1. Органы системы мочевыделения: почки, слизистые оболочки системы мочевыведения.

2. Органы желудочно-кишечного тракта: слюнные железы, слизистые оболочки желудка, тонкого и толстого кишечника, печень, поджелудочная железа.

3. Органы легочно-респираторной системы: слизистая дыхательных путей, легкие.

4. Кожа и все слизистые оболочки.

Между органами выделения существует функциональные и регуляторные взаимосвязи, в результате чего сдвиг в функциональных возможностях одного из органов меняет активность другого. Так, например, при избыточном выведении жидкости через кожу (потоотделение-терморегуляция), снижается объем мочеобразования, при

уменьшении экскреции азотистых соединений с мочой — увеличивается их выделение через желудочно-кишечный тракт, легкие и кожу. Реализуемые процессы выделения находятся в координированной взаимосвязи и поэтому функционально эти органы могут быть объединены в единую функциональную систему: *выделительная система организма*.

Выделительная функция кожи преимущественно обеспечивается деятельностью потовых и в меньшей степени, сальных ее желез. Количество пота зависит от процесса терморегуляции, но концентрационная, составляющая (твердая часть без воды) зависит от интенсивности секреции желез, которая определяется, прежде всего, потребностями в очищении внутренней среды. С потом из организма выделяются: 5—10% всей мочевины, мочевая кислота, креатин, хлориды, натрий, калий, кальций, органические вещества, липиды и микроэлементы. При недостаточности функции почек или печени через кожу возрастает выделение мочевины, ацетона и желчных пигментов. С потом выделяется также пепсиноген и амилаза и щелочная фосфатаза. Регуляция потоотделения осуществляется симпатическими холинергическими стимулами, а также гормоном вазопрессинном, альдостероном, гормонами щитовидной железы и половыми стероидами. Секрет сальных желез на $\frac{2}{3}$ состоит из воды, $\frac{1}{3}$ составляют неомыляемые соединения — холестерин, сквален, аналоги казеина, продукты обмена половых гормонов, кортикостероидов, витаминов и ферментов. Регуляция сальных желез в основном обеспечивается половыми и надпочечниковыми стероидами. В выделительной системе сальные железы не имеют большой значимости, так как за сутки выделяют 20г. секрета.

Выделительная функция желудочно-кишечного тракта и печени реализуется за счет образования и секреции желчи. За сутки печень секретирует от 500 до 2000мл. желчи, но большая жидкая часть ее объема реабсорбируется в желчном пузыре и кишечнике. С желчью из организма экскретируются конечные продукты обмена гемоглобина и других порфиринов в виде желчных кислот. Несмотря на обратное всасывание в кишечнике, часть этих веществ покидает организм с фекальными массами. В составе желчи из организма выделяются тироксин, мочевина, кальций и фосфор, а также вредные вещества, поступившие в организм через ЖКТ: ядохимикаты, лекарственные вещества и пр. Более подробно процесс образования и секреции желчи, а также регуляция желчеобразовательной функции печени был рассмотрен в главе «Функциональная система питания».

Выделительная функция желудка обеспечивает выведение в составе

желудочного сока продуктов метаболизма (мочевина, мочевая кислота и др.), лекарственных и ядовитых веществ (ртуть, иод, салицилаты хинин).

Выделительная функция кишечника состоит, во-первых, в выделении продуктов распада пищевых веществ, не всосавшихся в кровь. Во-вторых, кишечник экскретитрует вещества, поступившие в него с пищеварительными соками (желудочным, поджелудочным) и желчью. При этом многие из них подвергаются в кишечнике метаболизму и с калом выделяются их метаболиты. В-третьих, стенка кишечника способна экскретировать из крови ряд веществ, среди которых имеют значение плазменные белки. Из крови кишечным эпителием активно экскретитруется соли тяжелых металлов, магний, кальций и т. д.

Выделительная функция легких и верхних дыхательных путей посредством процесса газообмена в легких обеспечивает удаление из организма летучих метаболитов и экзогенных веществ- углекислого газа, аммиака, ацетона, этанола, метилмеркаптана и др. Кроме того, за счет мерцательного эпителия удаляются продукты обмена самой легочной ткани, например, продукты деградации сурфактанта и легочной слизи. В составе секрета покровного эпителия респираторных путей выделяется значительное количество воды, пурины, гуанозинмонофосфаты, аденозин и другие вещества, содержащиеся в крови. В случае ослабления выделительной функции почек через слизистые выделяется много мочевины и продуктов ее метаболизма.

Выделительная функция почек многообразна, при этом часть из них связана с процессами выделения (экскреции) впрямую, в них почки играют ведущую роль, например, экскреция чужеродные и вредные вещества. Другая часть почечных функций: регуляция водного, кислотно-основного, ионного, осмотического, белкового, липидного, углеводного — поддержание гомеостаза, реализуется посредством функции выделения. Поэтому кроме функции экскреторной у почек выделяют: гомеостатическую, метаболическую, инкреторную и защитную. Каждая из этих функций будет рассмотрена в составе своей функциональной системы, здесь же в этой главе мы рассмотрим, прежде всего, экскреторную функцию почек. Основным механизмом осуществления экскреторной (выделительной) функции почек является образование и выведение мочи.

Почки играют ведущую роль в выделении из крови нелетучих конечных продуктов обмена и чужеродных веществ, попавших во внутреннюю среду организма. В процессе метаболизма белков и нуклеиновых кислот образуются различные продукты азотистого обмена

(у человека — мочеви́на, мочева́я кислота, креатинин и др.). Катаболизм пуриновых оснований в организме человека останавливается на уровне образования мочевой кислоты, в клетках некоторых животных имеются ферменты, обеспечивающие распад пуриновых оснований до CO₂ и аммиака. Мочевая кислота в почке человека фильтруется в клубочках, затем реабсорбируется в канальцах, часть мочевой кислоты секретируется клетками в просвет нефрона. Обычно экскретируемая фракция мочевой кислоты довольно низкая (9,8%), что указывает на реабсорбцию значительного количества мочевой кислоты в канальцах.

Образующийся в течение суток креатинин, источником которого служит креатинфосфорная кислота, выделяется почками. Его суточная экскреция зависит не столько от потребления мяса с пищей, сколько от массы мышц тела. Креатинин, как и мочеви́на, свободно фильтруется в почечных клубочках, с мочой выводится весь профильтровавшийся креатинин, в то время как мочеви́на частично реабсорбируется в канальцах.

Помимо перечисленных, имеется много разнообразных веществ, постоянно удаляемых почкой из крови. О том, какие вещества удаляет или разрушает почка, можно судить при изучении состава крови у людей с удаленными почками. В их крови, помимо мочевины, креатинина, мочевой кислоты, накапливаются гормоны (глюкагон, паратгормон, гастрин), ферменты (рибонуклеаза, ренин), производные индола, глюкуроновая кислота и др.

Существенно, что физиологически ценные вещества при их избытке в крови начинают экскретироваться почкой. Это относится как к неорганическим веществам, о которых шла речь выше при описании осмо-, волюмо- и ионорегулирующей функции почек, так и к органическим веществам — глюкозе, аминокислотам. Повышенная экскреция этих веществ может в условиях патологии наблюдаться и при нормальной концентрации в крови, когда нарушена работа клеток, реабсорбирующих то или иное профильтровавшееся вещество из канальцевой жидкости в кровь.

1.1. «Исполнительные структуры» — соматовегетативные, нейроэндокринные структуры (клетки, ткани и органы).

Почки представляют собой парный орган, построенный по типу железы, функциональный элемент которого представлен нефроном. В каждой почке содержится около 1,2 млн. нефронов. Отдельный нефрон состоит из клубочка с боуменово́й капсу́лой, проксимального извитого канальца, петли Генле и дистального извитого канальца. Дистальные извитые канальцы нескольких нефронов открываются в собирательную трубочку. Клубочки в основном расположены в корковом слое, эти

клубочки носят название корковых. Существует вторая популяция нефронов, располагающихся на границе коркового и мозгового слоев (юкстамедуллярные клубочки). Каждый нефрон представляет собой функциональную единицу, способную самостоятельно обеспечивать специфические виды транспорта. Однако определенные функции почек могут осуществляться только при совместной деятельности всех нефронов — например, концентрирование мочи. При инактивации значительного их количества почка утрачивает эту способность даже при нормальной работе оставшихся нефронов.

Клубочек — конгломерат петель капилляров. Выделяют юкстамезангиальную и периферическую (мочевую) зоны. Периферическая часть капилляра покрыта базальной мембраной и слоем подоцитов и выпячивается внутрь мочевого пространства. Юкстамезангиальная зона представлена собственно мезангием и тесно примыкающим к нему эндотелием капилляра, в месте их соединения. Между ними базальная мембрана не выражена. Последняя, примыкает к мезангию в участках, которые свободны от эндотелия. Подоциты выстилают наружную (по отношению к просвету капилляра) поверхность базальной мембраны на всем ее протяжении.

До недавнего времени считали, что мезангий — это своеобразный скелет, основной ствол капиллярных петель, на который нанизываются сами петли. В какой-то мере это действительно так, но оказалось, что мезангий является очень сложной функциональной частью клубочка. Мезангиальный матрикс заполняет пространство между мезангиальной клеткой и перимезангиальной базальной мембраной. Небольшое количество мезангия располагается под эндотелием. Мезангиальный матрикс состоит, в основном, из микрофибрилл. Микрофибриллы образуют сильно переплетенную трехмерную сетку и являются важным компонентом сократительной системы мезангия. В мезангии определяется избыток фибронектина, который связывает сплетения фибрилл и стабилизирует весь матрикс. Кроме фибронектина, в матриксе обнаруживается коллаген, ламинин и элактин. Фибриллы прикрепляются одним концом к клеточной мембране, другим — к базальной мембране. Определенный объем фильтрации постоянно происходит через мезангиальный матрикс и перимезангиальную базальную мембрану. Небольшое количество жидкой части плазмы проникает в мезангиальный матрикс. В мезангии заложены рецепторы, которые тесно связаны с ЮГА (это группа клеток, расположенная у рукоятки клубочка, в месте, где рядом проходят приводящая артериола, отводящая артериола и петля дистального

канальца). Описанная система фибрилл мезангия способна развить достаточное натяжение стенки, чтобы противодействовать растягивающей силе гидравлического давления, действующего через стенку капилляра. Вместе со своей сократительной частью эта система способна адаптироваться к изменениям растягивающих сил и поддерживает постоянство просвета капилляра, не влияя при этом на площадь фильтрационной поверхности.

В мезангии функционируют моноциты. Число моноцитов-макрофагов в клубочке составляет около 2—5%, но при патологических условиях (ГН) количество их значительно увеличивается. В нормальном клубочке макрофаги являются «мусорщиками» и удаляют непрофильтовавшиеся остатки из мезангиальной области, а в условиях патологии участвуют в удалении и деградации иммунных комплексов (ИК). В мезангии осуществляется синтез и ресинтез амилоида, фагоцитоз ИК. Более того, мезангий, помимо своей регуляторной функции, выполняет еще и функцию синтетическую, давая начало веществу базальной мембраны. Такое сложное назначение мезангия приводит к тому, что мезангий, по сути дела, реагирует на все. Известны реакции мезангия на повышение давления, на большую загрузку белком, на воспаление. С эндотелием мезангий соединен отростками, содержащими актин и другие сократительные белки. Эти отростки, сокращаясь, меняют зону контакта с эндотелием и базальной мембраной, меняя при этом градиент давления между просветом капилляра и мочевым пространством. Эти отростки мезангия входят также в базальную мембрану, обеспечивая ее ретракцию.

Кнаружи от эндотелия лежит трехслойная базальная мембрана клубочка, которая отделяет эндотелий и мезангий от мочевого пространства. Базальная мембрана представляет собой решетку, выполненную филаментами тропоколлагена, соединенными с липо- и гликопротеинами. Цементирует эту решетку ее собственный гликокаликс. Проницаемость базальной мембраны определяется пространственным расположением коллагеновых филаментов. Итак, и эндотелий капилляра, и его базальная мембрана являются преградой лишь для белка с относительно большой молекулярной массой.

На внешней (мочевой) стороне базальной мембраны расположен еще один барьер — эпителиальная выстилка — подоцитарный аппарат, представленный малыми отростками подоцитов, сливающихся в большие отростки, а последние вливаются в тело самого подоцита с ядром. Этот наружный барьер представлен щелевыми мембранами, малыми отростками подоцитов (педиклами). Щелевая мембрана (ее сравнивают с застежкой-

молнией) имеет прямоугольные поры. Гликокаликс мембраны клубочка поднимается в межподоцитарное пространство, заполняя, окутывая малые отростки подоцитов, доходя до щелевых мембран. Снаружи от щелевых мембран располагаются сиалогликопротеиды, создавая еще 2 слоя системы фильтра. Подоциты неспособны к митозу. В условиях патологии один и тот же подоцит начинает охватывать все большее число капилляров, при этом истончается их цитоплазма. При экспансии мезангия происходит растяжение подоцитов. При истончении подоцитов возможно оголение базальной мембраны, потеря «многоножковости», что может привести к нарастанию протеинурии, экстрavasатов.

Строение клеток канальцевого эпителия. Как и у всех эпителиальных клеток, способных пропускать сквозь себя электролиты и воду, строение канальцевых клеток асимметричное. Особенно четко эта асимметрия выражена в проксимальном извитом канальце, транспортная активность клеток которого самая высокая в организме. Их поверхность, обращенная в его просвет, покрыта густой щеточной каемкой, почти в 40 раз увеличивающей площадь контакта мембраны с канальцевой жидкостью. Противоположная поверхность клетки также увеличена за счет многочисленных базальных отростков, которые, переплетаясь с такими же отростками соседних клеток, образуют систему довольно широких каналов — базолатеральный лабиринт. Под щеточной каемкой клетки соединены так называемыми плотными контактами. Этот термин, основанный на гистологической картине, не совсем удачен, поскольку такие контакты пропускают вещества из просвета канальца в базолатеральный лабиринт. Этот путь называется межклеточным шунтом. Характерная особенность базолатеральной части клетки — наличие большого числа митохондрий, повторяющих своими очертаниями форму соседних отростков-«ножек» и обеспечивающих активный транспорт. Митохондрии снабжают энергией натриево-калиевую АТФазу, встроенную базолатеральную мембрану. Расщепляя АТФ, этот фермент высвобождает энергию, обеспечивающую работу натриево-калиевого насоса. Благодаря активному транспорту концентрация Na^+ в клетке остается низкой, а концентрация K^+ почти в 35 раз выше, чем во внеклеточной жидкости. Клеточная мембрана в определенной мере проницаема для K^+ , поэтому его выход наружу приводит к разности потенциалов примерно 70 мВ: цитозоль заряжен отрицательно относительно внеклеточного пространства.

Кровоток в почках. Высокая скорость клубочковой фильтрации обусловлена интенсивным почечным кровотоком. Масса обеих почек составляет 300г, т.е. всего 0,4% средней массы тела человека. В то же время

через них проходит 1,2л крови в мин, т.е. около 25% общего сердечного выброса. Кровоснабжение почек уникально в том смысле, что устроено по принципу двух последовательных систем сосудов с регулируемым сопротивлением и капилляров. Отходящая от аорты почечная артерия разветвляется вблизи ворот почки на две или более междольковые артерии. Они дают начало дуговым артериям, идущим по границе между корковым и мозговым веществом. От этих артерий в корковое вещество отходят междольковые артерии, разветвляющиеся на приносящие артериолы с регулируемым сопротивлением. Те в свою очередь разделяются на плотный пучок капилляров почечных клубочков. Из них кровь оттекает по выносящим артериолам с регулируемым сопротивлением. Они открываются во вторую, околоканальцевую, капиллярную сеть, окружающую извитые канальцы коркового вещества.

Кровь, проходящая по различным сосудам, имеет разный гематокрит, что отвечает функциональному назначению каждого сосуда. В сосуде клеточная масса располагается в центральной части потока (снаружи она, как муфта, окружена плазмой). Благодаря тому, что и междольковые, и приносящие артериолы отходят под прямым углом, в клубочек попадает кровь, содержащая больше плазмы (кровь с более низким гематокритом). Однако такое «отделение» плазмы вызывает повышение гематокрита остальной части крови, протекающей далее в междольковых артериях по направлению к периферии почки. Таким образом, в сосудах за зоной отхождения приводящих артериол кровь имеет более высокий гематокрит.

Хорошо известно, что обычные сетевые капилляры представлены одним слоем — эндотелием. Клубочковый капилляр имеет три слоя: эндотелий, слой базальной мембраны и эпителиальную выстилку. Обычный капилляр расположен между артериолой и далее впадает в венулу. Клубочковый капилляр начинается от приводящей артериолы, впадает в отводящую артериолу и кончается артериолой. Есть и третье различие. Функция тканевых капилляров — обеспечение встречного транспорта (диффузия в одну и другую сторону). То есть и жидкость, и электролиты движутся как из капилляров в ткань, так и обратно, из ткани в просвет капилляра. Клубочковый же капилляр работает всегда только в одном направлении — в мочевое пространство. Указанные различия обуславливают патологию, которую нельзя отождествлять с обычным васкулитом.

Из общего количества крови, протекающей через почки, примерно 90% приходится на корковый и только 10% на мозговой слой. Это отражает значительно более интенсивный обмен в корковом слое, где энергетические

процессы носят аэробный характер, в отличие от мозговой зоны, где они протекают анаэробно. При ряде патологических состояний возможно перераспределение кровотока с его увеличением в мозговом слое.

Механизм, обеспечивающий при колебаниях артериального давления постоянство почечного кровотока за счет изменения сопротивления приносящих артериол, называется саморегуляцией. Такой же эффективный механизм контролирует кровоснабжение головного мозга, где необходимо постоянство давления в постартериолярной капиллярной сети для предотвращения отека мозга или сдавливания нервных тканей при повышении артериального давления. Соответственно, оба этих органа по сути дела отключены от общей системы регуляции кровообращения: в норме тонус их резистивных сосудов не зависит от симпатического контроля и сосудистых рефлексов. Сужение почечных сосудов может вызывать только чрезвычайно сильная симпатическая стимуляция.

Механизм саморегуляции клубочковой фильтрации и почечного кровотока до сих пор окончательно, не выяснен. Один из факторов здесь является эффект Бейлиса: при повышении трансмурального давления гладкие мышцы сосудистой стенки сокращаются (механорецепторы стенки и автоматизм миофибрилл). Предполагают также существование в почках дополнительного внутреннего механизма обратной связи, поскольку на степень сужения их артериол влияют функциональные изменения в самих почках. В основе влияния канальца на приносящие и выносящие артериолы лежит определенная анатомическая особенность. Конец восходящего колена петли Генле непосредственно контактирует с сосудами в области полюса клубочка того же нефрона. В месте этого контакта — «плотного пятна», находится группа необычно высоких эпителиальных клеток, а клетки в стенке артериол содержат многочисленные гранулы с ферментом ренином. Последний представляет собой пептидазу, расщепляющую ангиотензиноген-синтезируемый в печени белок плазмы с образованием декапептида — ангиотензина 1. Он, в свою очередь, под действием другой пептидазы, называемой «превращающим ферментом», преобразуется в октапептид ангиотензин II. Последний стимулирует секрецию корой надпочечников альдостерона и, возможно, участвует в регуляции тонуса почечных артериол. Ангиотензин II — самое мощное из всех известных сосудосуживающих веществ, образующихся в организме. Таким образом, кроме механического миогенного механизма регуляции сопротивления не исключено существование и химических агентов, снижающих скорость фильтрации. Другая специфическая особенность кровеносной системы почек — то, что в их мозговом веществе

она представлена только капиллярами. Последние берут начало от юкстамедуллярных клубочков, расположенных в самом нижнем слое коркового вещества, у его границы с мозговым. Здесь выносящие артериолы разветвляются на капилляры, которые не образуют сплетений вокруг канальцев, а идут параллельно им, образуя характерные пучки, направляющиеся к вершине сосочка.

Эти артериальные прямые сосуды делятся на тонкие веточки, которые впадают в восходящие венозные прямые сосуды; последние, объединяясь в пучки, несут кровь обратно в корковое вещество. Чем дальше от центра пучка лежит прямой сосуд, тем глубже он проникает в мозговое вещество по направлению к вершине сосочка. Прямые сосуды почек достигают в длину нескольких сантиметров, тогда как в других органах к тела длина капилляров составляет около 0,5мм. Капилляры — это участки сосудистой системы, в которых происходит обмен веществами между кровью и внеклеточной жидкостью. Необычно большая их длина в мозговом веществе почек, несомненно, важна для функционирования последних.

Поскольку в венозные и артериальные прямые сосуды лежат бок о бок друг к другу, а кровь по ним течет в противоположных направлениях, на всем протяжении их контактирующих поверхностей сам кровоток создает горизонтальный градиент концентрации всех способных к диффузии веществ. Они соответствующим образом и диффундируют, причем те, что поступают из канальцев в сосудистую противоточную систему (например, мочевины), все более концентрируются по направлению к вершине петли. В случае мочевины это важный фактор поддержания высокого осмотического давления в мозговом веществе, обеспечивающий эффективность процессов концентрирования мочи. Аналогичным образом накапливаются продукты, образующиеся в мозговом веществе. Например, благодаря противоточной диффузии CO_2 PCO_2 здесь выше, чем в любом другом участке тела. С другой стороны, все продукты, даже в малых количествах потребляемые в мозговом веществе (например, O_2 или глюкоза), а, значит, в нисходящем сосуде имеюциенесколько более высокую концентрацию, чем в восходящем, попадают из первого во второй путем противоточной диффузии вблизи границы коркового и мозгового вещества. В результате их поступление в мозговое вещество весьма затруднено. Важную роль в регуляции кровотока в мозговом веществе, возможно, играют ПГ. В частности, при неадекватном кровоснабжении из его интерстициальных клеток высвобождается ПГЕ₂, вызывающий расширение сосудов.

Клубочковая фильтрация. Обязательное условие высокой скорости

клубочковой фильтрации (СКФ) — необычно интенсивный кровоток через корковое вещество почек. Здесь непрерывно отфильтровывается около 1/5 объема почечного плазматока (ППТ). Иными словами, фильтрационная фракция (отношение СКФ/ППТ) равна 0,2. За сутки образуется 170л фильтрата, и хотя на почки приходится менее 0,5% общего объема внеклеточной жидкости тела, через них за сутки проходит ее почти в 10 раз больше, чем содержится во всем организме. Как и в капиллярах всех прочих органов, фильтрация в клубочковых капиллярах — это пассивный процесс, зависящий от перепада давления. Ее основой является разность между гидростатическим и онкотическим (коллоидно-осмотическим) давлениями, называемая эффективным фильтрационным давлением (ЭФД). Гидростатическому давлению в клубочковых капиллярах противостоит гидростатическое давление в просвете боуменовой капсулы и онкотическое давление капиллярной крови

1.2.«Рецептор результата».

Реализация функции выделения существуют специальные системы рефлекторной регуляции, включающие специфические рецепторы. В целом перестройка работы почки, ее приспособление к непрерывно изменяющимся условиям определяются возбуждением гломерулярных и канальцевых рецепторов аппарата аргинин-вазопрессина [антидиуретического гормона (АДГ)], альдостерона, паратгормона и ряда других гормонов.

Прежде всего, почки обеспечивают выделение избытка воды из организм. При ее избытке в организме снижается концентрация растворенных осмотически активных веществ в крови и падает ее осмоляльность. Это уменьшает активность центральных осморорецепторов, расположенных в области супраоптического ядра гипоталамуса, а также периферических осморорецепторов, имеющих в печени, почке и других органах, что приводит к снижению секреции АДГ нейрогипофизом и увеличению выделения воды почкой. При увеличении концентрации осмотически активных веществ в плазме крови, возбуждаются осморорецепторы, усиливается секреция АДГ, возрастает обратно всасывание воды в канальцах, уменьшается мочеотделение.

Осморецепторы высокочувствительны к сдвигам концентрации осмотически активных веществ в плазме крови. При увеличении концентрации в плазме осмотически активных веществ на 1% (около 3 мосмоль/кг H₂O) концентрация аргинин-вазопрессина в плазме крови у человека возрастает на 1 пг/мл¹. Повышение концентрации осмотически активных веществ в плазме на 1 мосмоль/кг (10—12г.) вызывает благодаря

выделению АДГ увеличение осмотической концентрации мочи почти на 100 мосмоль/кг НгО, а переход от состояния водного диуреза до максимального осмотического концентрирования мочи требует 10-кратного возрастания активности АДГ в крови — с 0,5 до 5 пг/мл.

Помимо осмоорецепторов, уровень интенсивности выделения определяет активность волюморецепторов, воспринимающих изменение объема внутрисосудистой и внеклеточной жидкости. Ведущее значение в этом имеют рецепторы, которые реагируют на изменение напряжения сосудистой стенки в области низкого давления. Прежде всего это рецепторы левого предсердия, импульсы от которых передаются в ЦНС по афферентным волокнам блуждающего нерва. При увеличении кровенаполнения левого предсердия активируются волюморецепторы и угнетается секреция АДГ, что вызывает усиление мочеотделения. Поскольку активация волюморецепторов в отличие от осморецепторов обусловлена увеличением объема жидкости, т. е. возросшим содержанием в организме воды и солей натрия, возбуждение волюморецепторов приводит к увеличению экскреции почкой не только воды, но и натрия. Эти процессы связаны с секрецией натрийуретического гормона, уменьшением секреции ренина, ангиотензина, альдостерона, при этом снижается тонус симпатической нервной системы, в результате уменьшается реабсорбция натрия и возрастают натрийурез и мочеотделение. В конечном счете восстанавливается объем крови и внеклеточной жидкости.

В организме существуют системы регуляции баланса каждого из ионов. Для некоторых ионов уже описаны специфические рецепторы, например натриорецепторы которые расположены в области III желудочка мозга.: при уменьшении концентрации натрия в плазме крови и уменьшении объема циркулирующей крови под влиянием гормона коркового вещества надпочечника альдостерона реабсорбция натрия возрастает в конечных частях дистального сегмента нефрона и собирательных трубочках. В усилении выделения натрия почкой участвуют рецепторы предсердия, которые стимулируют секрецию натрийуретического гормона, одним из мест образования которого является предсердие.

Регуляция реабсорбции и секреции ионов в почечных канальцах осуществляется через стимуляцию или торможение секреции нескольких гормонов. При увеличении концентрации кальция в крови (гиперкальциемия), а также под влиянием гастринина (или подобного ему вещества), вырабатываемого в пищеварительном тракте в процессе всасывания кальция, в кровь через рецепторы парафолликулярных клеток

щитовидной железы стимулируется секреция кальцитонина, который способствует увеличению экскреции почкой и переходу Ca^{2+} в кость. Секрецию калия в дистальном сегменте и собирательных трубочках усиливает альдостерон. Инсулин уменьшает выделение калия. Алкалоз сопровождается усилением выделения калия, а при ацидозе калийурез уменьшается. Через рецепторы почечных канальцев регулируется уровень реабсорбции Mg^{2+} , Cl^- , SO_4^{2-} , а также микроэлементов.

Кислотовыделительная функция почек во многом зависит от кислотно-основного состояния организма. При питании мясом образуется большее количество кислот и моча становится кислой, а при потреблении растительной пищи рН сдвигается в щелочную сторону. При интенсивной физической работе из мышц в кровь поступает значительное количество молочной и фосфорной кислот и почки увеличивают выделение «кислых» продуктов с мочой. Общая экскреция кислот почкой складывается из трех компонентов — титруемых кислот, аммония и гидрокарбоната. Подробно эта выделительная функция будет рассмотрена в следующей главе.

Особо следует сказать о клеточной рецепции, на которой основана регуляция реабсорбции и секреции веществ в клетках почечных канальцев. Механизм функционирования клеточного рецептора рассмотрим на примере АДГ (вазопрессин). Он взаимодействует со стороны внеклеточной жидкости с V_2 -рецептором, локализованным в базальной плазматической мембране клеток конечных частей дистального сегмента и собирательных трубок. При участии G-белков происходит активация фермента аденилатциклазы и из АТФ образуется 3', 5'-АМФ (цАМФ), который стимулирует протеинкиназу А и встраивание водных каналов (аквапоринов) в апикальную мембрану. Это приводит к увеличению проницаемости для воды. В дальнейшем цАМФ разрушается фосфодиэстеразой и превращается в 3', 5'-АМФ. Точно также через особый клеточный рецептор изменяется проницаемость апикальной мембраны для поступления K^+ из клетки в просвет канальца. Усиление синтеза Na^+ , K^+ -АТФазы при действии альдостерона обеспечивает усиленное поступление K^+ в клетку из внеклеточной жидкости и благоприятствует секреции K^+ .

1.3. «Обратная афферентация».

Реализация функции выделения существуют специальные системы рефлекторной регуляции, включающие афферентные информационные, нервные пути и гуморальные механизмы передачи информации от периферических рецепторов результата в центральные аналитические структуры функциональной системы. Команды к почке поступают по афферентным нервам или гуморальным путем. К почкам следуют нервы

от почечных сплетений. Каждое, правое и левое, почечное сплетение образуется стволами, отходящими от: а) аортально-почечных узлов; б) нижних отделов чревного сплетения; в) симпатических стволов. К почечному сплетению, минуя аортально-почечные узлы, подходят веточки от внутренностных нервов. Почечное сплетение соединяется с верхним и нижним брыжеечным сплетениями и с брюшным аортальным сплетением. передаются в ЦНС по афферентным волокнам блуждающего нерва Рефлекторная регуляция транспорта ионов в почечных канальцах осуществляется как периферическими, так и центральными нервными механизмами.

1.4.«Центральная архитектура».

Реализация функции выделения существуют специальные системы рефлекторной регуляции, включающие в себя кроме специфических рецепторов, афферентных путей и нервные центры, где происходит переработка информации. Команды к почке поступают по эфферентным нервам или гуморальным путем. В ЦНС от множества рецепторов поступает информация о состоянии внутренней среды организма, происходит интеграция сигналов и обеспечивается регуляция деятельности почек при участии эфферентных нервов или эндокринных желез, гормоны которых регулируют процесс мочеобразования. Работа почки как и других органов выделения подчинена не только безусловно-рефлекторному контролю, но и регулируется корой большого мозга, т. е. мочеобразование может меняться условно-рефлекторным путем. Так, например, анурия, наступающая при болевом раздражении, может быть воспроизведена условно-рефлекторным путем. Механизм болевой анурии основан на раздражении гипоталамических центров, стимулирующих секрецию вазопрессина нейрогипофизом. Наряду с этим стимулируется активность симпатической части автономной нервной системы и секреция катехоламинов надпочечниками, что и вызывает резкое уменьшение мочеотделения вследствие как снижения клубочковой фильтрации, так и увеличения канальцевой реабсорбции воды.

Но не только уменьшение, но и увеличение диуреза может быть вызвано условно-рефлекторным путем. Механизм условно-рефлекторной полиурии основан на том, что от коры больших полушарий поступают импульсы в гипоталамус и уменьшается секреция АДГ. Импульсы, поступающие по эфферентным нервам почки, регулируют гемодинамику и работу юкстагломерулярного аппарата почки, оказывают прямое влияние на реабсорбцию и секрецию ряда неэлектролитов и электролитов в канальцах. Импульсы, поступающие по адренергическим волокнам,

стимулируют транспорт натрия, а по холинергическим — активируют реабсорбцию глюкозы и секрецию органических кислот. Механизм изменения мочеобразования при участии адренергических нервов обусловлен активацией аденилатциклазы и образованием цАМФ в клетках канальцев. Катехоламинчувствительная аденилатциклаза имеется в базолатеральных мембранах клеток дистального извитого канальца и начальных отделов собирательных трубок. Афферентные нервы почки играют существенную роль как информационное звено системы ионной регуляции, обеспечивают осуществление рено-ренальных рефлексов. Регуляция других звеньев системы выделения рассматривается в соответствующих разделах других функциональных систем.

Особо следует сказать о регуляции такого существенного звена выделения как мочеиспускание. Образующаяся в почечных канальцах моча выделяется в почечную чашечку, а затем в фазе систолы почечной чашечки происходит опорожнение в почечную лоханку. Последняя постепенно заполняется мочой, и по достижении порога раздражения возникают импульсы от барорецепторов, сокращается мускулатура почечной лоханки, расширяется просвет мочеточника, и моча благодаря сокращениям его стенки продвигается в мочевой пузырь. Объем мочи в пузыре постепенно увеличивается, его стенка растягивается, но вначале напряжение стенок не изменяется и давление в мочевом пузыре не растет. Когда объем мочи в пузыре достигает определенного предела, круто нарастает напряжение гладкомышечных стенок и повышается давление жидкости в его полости. Раздражение механорецепторов мочевого пузыря определяется растяжением его стенок, а не увеличением давления. Существенное значение имеет скорость наполнения пузыря: при быстром растяжении мочевого пузыря резко увеличивается импульсация в афферентных волокнах тазового нерва. После опорожнения пузыря напряжение стенки уменьшается и быстро снижается импульсация.

В процессе мочеиспускания моча выводится из мочевого пузыря в результате рефлекторного акта. Наступают сокращение гладкой мышцы стенки мочевого пузыря, расслабление внутреннего и наружного сфинктеров мочеиспускательного канала, сокращение мышц брюшной стенки и дна таза; в это же время происходит фиксация грудной стенки и диафрагмы. В результате моча, находившаяся в мочевом пузыре, выводится из него.

При раздражении механорецепторов мочевого пузыря импульсы по центростремительным нервам поступают в крестцовые отделы спинного мозга, во II — IV сегментах которого находится рефлекторный центр

мочеиспускания. Первые позывы к мочеиспусканию появляются у человека, когда объем содержимого пузыря достигает 150 мл, усиленный поток импульсов наступает при увеличении объема до 200—300 мл. Спинальный центр мочеиспускания находится под влиянием вышележащих отделов мозга, изменяющих порог возбуждения рефлекса мочеиспускания. Тормозящие влияния на этот рефлекс исходят из коры большого мозга и среднего мозга, возбуждающие — из заднего гипоталамуса и переднего отдела моста мозга.

Возбуждение центра мочеиспускания вызывает импульсацию в парасимпатических волокнах тазовых внутренностных нервов (п. *splanchnici pelvici*), при этом стимулируется сокращение мышцы мочевого пузыря, давление в нем возрастает до 20—60 см вод. ст., расслабляется внутренний сфинктер мочеиспускательного канала. Поток импульсов к наружному сфинктеру мочеиспускательного канала уменьшается, его мышца — единственная поперечнополосатая в мочевыводящих путях, иннервируемая соматическим нервом — ветвью полового нерва (п. *rudendus*), — расслабляется, и начинается мочеиспускание.

Раздражение рецепторов при растяжении стенки пузыря рефлекторно по эфферентным волокнам тазовых внутренностных нервов вызывает сокращение мышцы мочевого пузыря и расслабление его внутреннего сфинктера. Растяжение пузыря и продвижение мочи по мочеиспускательному каналу ведет к изменению импульсации в п. *rudendus*, и наступает расслабление наружного сфинктера. Движение мочи по мочеиспускательному каналу играет важную роль в акте мочеиспускания, оно рефлекторно по афферентным волокнам полового нерва, стимулирует сокращение мочевого пузыря. Поступление мочи в задние отделы мочеиспускательного канала и его растяжение способствуют сокращению мышцы мочевого пузыря. Передача афферентных и эфферентных импульсов этого рефлекса осуществляется по подчревному нерву (п. *hypogastricus*).

1.5. Главным приспособительным результатом ФС выделения, которая функционирует на основе цепи различных рефлексов, обеспечивающих постоянство состава и объема жидкостей внутренней среды.

2. Системные компенсаторно-приспособительные реакции.

Физиологические колебания СКФ. Исходя из того, что за сутки отфильтровывается 170л жидкости, СКФ в среднем составляет 120 л/мин. Это значение часто приводят в качестве нормы. Однако следует иметь

в виду, что в течение суток происходят значительные физиологические колебания всех параметров. Во-первых, существует четко выраженный циркадианный ритм: максимум СКФ (дневная активность) может быть на 30% выше, а минимум, (ночной отдых) — на 30% ниже среднесуточной, величины. Повышение на величину такого же порядка наблюдается после приема пищи.

Образуемая клубочками первичная моча обладает всеми признаками ультрафильтрата: она не содержит форменных элементов крови и практически лишена белка, тогда как концентрация всех низкомолекулярных растворимых веществ в ней приблизительно такая же, как в плазме. Из 170л ультрафильтрата, образуемого за сутки клубочками, в виде мочи выводится только 1,5л, а 99% реабсорбируется канальцами. Различные отделы нефрона принимают в этом процессе весьма неодинаковое участие. В проксимальном извитом канальце всасывается обратно в кровь 65% фильтрата, реабсорбция жидкости продолжается в нисходящем колене петли Генле и прекращается в ее восходящем колене, и практически непроницаемом для воды. В начальный отдел дистального извитого канальца еще поступает около 20% исходного объема фильтрата; половина этого количества всасывается в самом канальце и приблизительно столько же в системе собирательных трубочек. Количество выводимой воды зависит от ее реабсорбции в дистальной части нефрона и регулируется АДГ.

Количество воды, реабсорбированной в дистальном отделе нефрона, а следовательно, и уровень диуреза контролируются антидиуретическим гормоном (АДГ). Он образуется в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса, путем нейроаксонного транспорта поступает в заднюю долю гипофиза и там накапливается. Высвобождение АДГ происходит постепенно в ответ на сигналы от барорецепторов предсердий, а также периферических и центральных осморецепторов печени и гипоталамуса, причем всегда в количестве, достаточном только для обеспечения реабсорбции воды в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках, поддерживающей ее нормальное содержание в организме. Выделяется только избыточное, т.е. ненужное для поддержания гомеостаза, количество воды.

Проксимальный извитой каналец играет также решающую роль в реабсорбции растворенных веществ. Именно здесь возвращаются в кровоток наибольшие количества электролитов и других компонентов фильтрата. Это также основное место секреции H^+ и NH_4^+ и единственный участок, секретирующий слабые органические кислоты

и основания. В дистальных отделах нефрона всасываются значительно меньшее количество компонентов первичной мочи, но именно здесь осуществляется тонкая регуляция процессов реабсорбции и секреции наиболее важных электролитов, контролируемая веществами, образующимися в самой почке, а также гормонами, которые вырабатываются за ее пределами. Прежде всего, гипоталамусом, гипофизом, щитовидной и паращитовидными железами, а также сердцем и корой надпочечников.

Реабсорбция солей натрия. Эти соли составляют в ультрафильтрате 4/5 всего количества растворенных веществ, поэтому реабсорбция натрия — важнейшая задача почки. В то же время ее можно считать движущей силой почти всех остальных процессов канальцевого транспорта. Две трети отфильтрованного натрия (так называемой натриевой нагрузки) реабсорбируется в проксимальном извитом канальце: 70% в виде NaCl и 30% в виде NaHCO_3 . За натрием в эквивалентных количествах следует вода, поэтому на протяжении всего проксимального извитого канальца жидкость в нем остается изотонической, т.е. с таким же осмотическим давлением, как у плазмы крови и остальной внеклеточной жидкости тела.

Еще одним ключевым звеном в работе почек — толстое восходящее колено петли Генле. Для его эпителия характерен чрезвычайно эффективный перенос Na^+ через клетки и почти полная водонепроницаемость. Ионы Na^+ поступают в клетку путем пассивного сопряженного транспорта; вместе с каждым из них в нее входит один ион K^+ и два иона Cl^- . Интенсивная реабсорбция электролитов при полном отсутствии реабсорбции воды обуславливает гипотоничность канальцевой жидкости, т.е. ее осмотическое давление становится ниже, чем у плазмы, и в конце петли Генле составляет всего 1/7 осмолярности плазмы. В то же время межклеточная жидкость благодаря поступившим в нее растворенным веществам становится гипертонической. Этот осмотический градиент в мозговом веществе почки и обуславливает ее способность выделять при необходимости либо концентрированную, либо разбавленную мочу.

Реабсорбция электролитов в дистальных отделах нефрона контролируется внепочечными факторами. Лучше всего изучено влияние на этот процесс альдостерона. При слишком сильном уменьшении объема внеклеточной жидкости, а также при угрозе избыточной потери в почках NaCl из плотного пятна юкстагломерулярного аппарата выделяется ренин, который индуцирует образование ангиотензина II, стимулирующего секрецию альдостерона корой надпочечников. Тот усиливает реабсорбцию

Na^+ в дистальных отделах нефрона, вероятно, стимулирует образование мРНК, которая индуцирует синтез мембранных белков апикальной поверхности клетки. Действие альдостерона этим не ограничивается. Благодаря активации Na^+ - H^+ -обмена в канальцевую жидкость поступает больше ионов H^+ . Здесь они удерживаются буферными анионами и в результате могут выводиться с мочой. Повышенная секреция H^+ приводит к внутриклеточному алкалозу, увеличивающему калиевую проводимость апикальной мембраны. В конечном счете ионы K^+ накапливаются в канальцевой жидкости в высокой концентрации и могут выводиться с мочой.

Механизмы гомеостаза. Сочетание указанных эффектов альдостерона способствует поддержанию гомеостаза внеклеточной жидкости. Например, при диете, состоящей преимущественно из мяса, в клетки поступает много K^+ и мало Na^+ ; кроме того, катаболизм белков дает избыток кислотных эквивалентов. Однако альдостерон в этой ситуации препятствует нарушению тонкого баланса электролитов, стимулируя секрецию K^+ и H^+ и одновременно реабсорбцию Na^+ .

Диета, содержащая много компонентов внеклеточной жидкости (молоко, сыр, продукты с кровью животных), ставит противоположную регуляторную задачу: экскрецию натрия нужно усилить, а K^+ и H^+ — ограничить. Последнее, обеспечивается пониженным выделением альдостерона, а дополнительная экскреция натрия (натрийурез) требует еще одного гормонального механизма. Давно высказывалось предположение о существовании гипоталамического «натрийуретического гормона», но он до сих пор не обнаружен. В то же время установлено, что в предсердиях образуется пептидный гормон с натрийуретическим действием, получивший название предсердного натрийуретического фактора (ПНФ). Он повышает СКФ и замедляет реабсорбцию Na^+ в дистальном отделе нефрона. ПНФ накапливается в пузырьках в ткани предсердий и высвобождается либо при нервной стимуляции, либо непосредственно при растяжении. Поскольку объем внеклеточной жидкости очень сильно зависит от содержания в организме натрия, ПНФ играет важную роль в регуляции ее количества, а следовательно, и объема крови.

В дистальных отделах нефрона тонкая регуляция реабсорбции Ca^{2+} , так же как и Na^+ , осуществляется гормонами. Наиболее важен среди них паратгормон, способствующий поглощению Ca^{2+} с помощью неизвестного пока в деталях механизма. К числу других веществ, непосредственно влияющих на этот процесс, относят витамин Д₃, повышающий

реабсорбцию Ca^{2+} , и кальцитонин, угнетающий ее.

Транспорт пороговых веществ. В проксимальном канальце реабсорбируется около $2/3$ каждого из основных компонентов фильтрата-воды и содержащихся в ней в наибольших количествах электролитов — Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и Cl^- . Эта доля остается постоянной при любых изменениях СКФ (клубочково-канальцевое равновесие). При повышении концентрации основных электролитов в физиологически допустимых пределах пропорционально увеличивается и скорость их транспорта. В то же время реабсорбция других веществ усиливается лишь до определенного предела, соответствующего их концентрации, называемой почечным порогом. Это относится, например, к глюкозе, фосфату, сульфату, аминокислотам и бикарбонату.

При повышении концентрации глюкозы в плазме ее почти полная реабсорбция продолжается до достижения почечного порога, равного примерно 11 ммоль/л . Когда он превышает, пропорционально растёт экскреция глюкозы с мочой. Фосфат реабсорбируется почти исключительно в проксимальном канальце путем вторичного активного транспорта с Na^+ в отношении $1:2$. Его пороговая почечная концентрация находится в пределах нормальной плазматической. Поэтому почки играют ключевую роль в регуляции последней. Эта их функция контролируется гормонально, в первую очередь паратгормоном. Он не только стимулирует мобилизацию фосфата минерального вещества костей, но и усиливает его выведение почками, угнетая его реабсорбцию в проксимальных канальцах с участием цАМФ. Конечный результат действия паратгормона — снижение почечного порога для фосфата. Пути аминокислот и глюкозы в почках очень сходны. Реабсорбция аминокислот почти целиком осуществляется в проксимальном канальце путем вторичного активного сопряженного транспорта с Na^+ .

Основная часть бикарбоната реабсорбируется из фильтрата в проксимальном извитом канальце с помощью карбоангидразного механизма. Поглощение бикарбоната также сопряжено с активной реабсорбцией натрия. В результате этого активного транспорта концентрация бикарбоната в конце проксимального канальца снижается в норме до 5 ммоль/л .

В процессе обмена веществ в организме здорового человека за сутки образуется $60\text{--}100 \text{ ммоль } \text{H}^+$. Эти ионы должны удаляться через почки, т.к. организм способен переносить присутствие лишь следовых их количеств. В свободном виде экскретируется только $0,05\%$ их количества. Несмотря на столь малое содержание H^+ , подкисление канальцевой жидкости имеет исключительно важное значение. Оно необходимо не только для

реабсорбции бикарбоната, но и для регенерации бикарбонатной буферной системы во всем организме.

Белки в основном задерживаются клубочковым фильтром. Концентрация их в канальцевой жидкости составляет лишь около 1% плазматической. Реабсорбция белка происходит главным образом в проксимальном канальце. Крупные белки поглощаются клетками путем эндоцитоза; образующиеся при этом вакуоли сливаются с лизосомами, содержащими ферменты, которые в конечном итоге расщепляют белки.

Пептиды и особенно пептидные гормоны (например, инсулин, ангиотензин, паратгормон), молекулы которых настолько малы, что почти беспрепятственно проходят через фильтр, так быстро расщепляются различными пептидазами щеточной каемки, что высвобождающиеся при этом аминокислоты почти полностью реабсорбируются уже в проксимальном канальце.

Мочевина. У человека и большинства позвоночных образующийся при распаде белков азот экскретируется в основном в виде мочевины. Эта мелкая электронейтральная молекула свободно фильтруется, но одновременно так легко диффундирует, что в проксимальном канальце около 1/3 мочевины возвращается в кровь.

В виде мочевой кислоты у человека выводится только 5% азота. Однако это соединение имеет большое клиническое значение, поскольку связано с возникновением подагры и образованием почечных камней — заболеваниями, получающимися в последние десятилетия все большее распространение. Мочевая кислота — конечный продукт обмена пуринов, поэтому ее концентрация всегда повышается, когда пища богата компонентами клеточных ядер (т.е. включает много мяса, особенно внутренних органов). Мочевая кислота свободно фильтруется. Подобно другим органическим кислотам, она также извлекается из околоканальцевой крови клетками проксимальных канальцев и секретруется в канальцевую жидкость. Однако одновременно она здесь же реабсорбируется, поэтому в конце этого отдела ее примерно столько же, сколько исходно отфильтровалось. В нисходящем колене петли Генле преобладает реабсорбция и до вершины этой структуры доходит лишь около 10% мочевой кислоты. Именно это количество выделяется с мочой, т.к. дистальные отделы нефрона для мочевой кислоты практически непроницаемы.

Секретция экзогенных органических веществ. Мочевая и щавелевая кислоты отличаются от прочих органических кислот организма тем, что секретуются в проксимальном канальце. Однако таким же образом

может секретироваться и целый ряд слабых органических кислот, не образующихся у человека, но, по-видимому, сходных по строению с двумя названными выше. К ним относятся парааминогиппуровая кислота (ПАГ), рентгеноконт-растные вещества типа диодраста, а также некоторые лекарственные препараты, например пенициллин и многие другие антибиотики, сульфонамид, диуретики, барбитураты и др. Механизмы секреции таких соединений основаны, очевидно, на присутствии одного или нескольких типов анионообменников на базолатеральной поверхности клеток проксимального канальца.

Регуляция концентрации мочи. При потреблении слишком большого количества жидкости ее избыток должен выводиться. В толстом сегменте восходящего колена петли Генле NaCl реабсорбироваться может, а вода — нет. В результате канальцевая жидкость становится гипотоничной относительно плазмы крови: ее ос-молярность (290 мосмоль/л) падает примерно в семь раз (до 40 мосмоль/л). В конце петли Генле еще присутствует 20—25% исходного объема фильтрата. В случае максимального водного диуреза это количество остается почти неизменным до конца нефрона. При этом моча выделяется со скоростью 30 мл/мин и содержит минимум осмотически активных веществ. Однако в норме основная функция почек состоит в удалении последних, поэтому уровень водного диуреза намного ниже. Для концентрирования мочи в почках используется тот же механизм, что и для ее разведения, а именно натриевый насос в толстом сегменте восходящего колена петли Генле и АДГ в качестве регулирующего гормона.

Модель процесса концентрирования. Шпилькообразная форма петли Генле с движением жидкости в противоположных направлениях по лежащим рядом нисходящему и восходящему коленам создает структурную основу концентрирования здесь мочи по принципу противоточного умножения. Во-первых, исключительно важна роль местного кровотока. Имеет значение также то обстоятельство, что, хотя осмотическая концентрация максимальна в вершине сосочка, необходимая для процесса концентрирования энергия вырабатывается не по всей длине восходящего колена петли Генле, а только в его верхнем, толстом сегменте. И наконец, выделяемая моча — это концентрированный раствор не NaCl , а главным образом мочевины. Прямые сосуды в высшей степени проницаемы для NaCl , мочевины и воды и составляют вместе с межклеточным пространством единый жидкостный компартмент. Вслед за NaCl , выкачиваемым из толстого сегмента восходящего колена петли Генле, в межклеточное пространство из нисходящего колена петли Генле

и соседних собирательных трубочек устремляется вода (этот процесс регулируется АДГ). Трубочки относительно непроницаемы для мочевины, поэтому ее концентрация в канальцевой жидкости, достигающей внутренней зоны мозгового вещества, сильно повышается. Здесь проницаемость для мочевины возрастает, и она диффундирует в межклеточное пространство, что обеспечивает осмотическую потерю воды из нисходящего колена. Последние непроницаемы для NaCl, и концентрация этой соли постепенно повышается к вершине сосочка. В тонком сегменте восходящего колена жидкость попадает в противоположные по проницаемости условия: здесь проницаемость низка для воды и высока для NaCl и мочевины. По градиенту концентрации NaCl диффундирует из петли Генле, а мочевина поступает в нее. У толстого сегмента, восходящего колена низкая проницаемость для мочевины, как и у дистального извитого канальца и верхнего сегмента собирательной трубочки, в которых под влиянием АДГ реабсорбируется вода. Таким образом, концентрация мочевины в растворе непрерывно повышается, и последняя замещает NaCl, интенсивно реабсорбируемый дистальной частью нефрона, особенно в присутствии альдостерона. Следовательно, некоторое количество мочевины челночно перемещается в дистальном отделе нефрона, перенося энергию для концентрирования мочи из толстого сегмента петли во внутреннюю зону мозгового вещества. Накоплению мочевины в мозговом веществе способствуют прямые сосуды; в них опять-таки по принципу противоточной диффузии ее концентрация повышается к вершине петли Генле. За счет этого эффекта, в свою очередь, поддерживается на низком уровне градиент концентрации между кровью и жидкостью в собирательной трубочке. Итак, концентрирование мочи, выделяемой почками, осуществляется осмотическим путем за счет транспорта NaCl, но сам NaCl замещается мочевиной; этот конечный продукт обмена выводится растворенным в минимальном объеме воды.

3. Основные патологические состояния и саногенетические реакции.

По происхождению заболевания почек подразделяют на две группы: 1) первичные (наследственные и врожденные); 2) вторичные (приобретенные).

К первичным формам почечной патологии относятся, в частности, их поликистоз, семейная дисплазия почек, почечный несахарный диабет, псевдогипоальдостеронизм, аминоацидурия, фосфатурия и др. Причиной их являются наследуемые или формирующиеся во время внутриутробного

развития плода аномалии в геноме, обуславливающие нарушение синтеза ферментов (ферментопатии), липопротеидных компонентов мембран (мембранопатии), структуры и топографии почек. В условиях патологии возможен разрыв связи между мезангием и базальной мембраной. Такие разрывы стимулируют репаративные процессы — пролиферацию. При хроническом воспалении в капиллярах образуются микроаневризмы, а в самом мезангии, наряду с многоклеточным скоплением макрофагов, возможно накопление жидкости.

Вторичные (приобретенные) формы почечной патологии встречаются наиболее часто. Они являются результатом действия множества факторов.

По природе причинные факторы вторичных нефропатий можно разделить на: инфекционные (бактерии, вирусы, риккетсии) и неинфекционные. Последние в свою очередь составляют три подгруппы:

1) химические (соединения свинца, сулемы, ртути, мышьяка, некоторые лекарственные препараты: антибиотики, сульфаниламиды, диуретики и др.); 2) физические (проникающая радиация, продукты радиоактивного распада, низкая температура, травма почек); 3) биологические («противопочечные» антитела, лимфоциты-киллеры, макрофаги; иммунные комплексы; аллергены; избыток или дефицит некоторых гормонов и биологически активных веществ: катехоламинов, эндопероксидов, простагландинов, паратгормона и др.).

ПРИЧИНЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

А. «Преренальные».

1. Нервно-психические расстройства:

а) длительное состояние стресса;

б) психические травмы и расстройства;

в) состояния, сочетающиеся с сильной болью (в частности, рефлекторная болевая анурия).

2. Эндокринопатии:

а) избыток или недостаток АДГ, альдостерона, тиреоидных гормонов, инсулина, катехоламинов.

3. Циркуляторные расстройства:

а) системные:

— гипотензивные состояния;

— гипертензивные состояния;

б) органические:

— ишемия почки (почек);

- венозная гиперемия почки;
- стаз.

Б. Ренальные.

Прямое повреждение ткани почек: их паренхимы, сосудов (артериальных, венозных, лимфатических), интерстициальной ткани инфекционного или неинфекционного характера.

В. Постренальные.

Нарушение оттока мочи по мочевыводящим путям, сопровождающееся повышением внутрпочечного давления (при наличии камней в мочевыводящих путях, отеке их, опухолях в них, аденоме простаты, перегибах мочеточника и т. д.).

МЕХАНИЗМЫ РАССТРОЙСТВ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

А. Изменение клубочковой фильтрации:

1. Снижение объема фильтрации плазмы крови в результате:

а) понижения эффективного фильтрационного давления при:

— гипотензивных состояниях (артериальной гипотензии, коллапсе и др.);

— ишемии почки;

— гиповолемических состояниях

— ретенции мочи и др.;

б) уменьшения площади клубочкового фильтра при:

— некрозе почки (почек) или ее части;

— миеломной болезни;

— хронических гломерулонефритах и других состояниях;

в) снижения проницаемости мембран клубочков вследствие их утолщения и (или) уплотнения (при хронических гломерулонефритах, сахарном диабете, амилоидозе и других болезнях).

2. Увеличение объема фильтрации плазмы крови в результате:

а) повышения эффективного фильтрационного давления при:

— повышении тонуса мышц стенок выносящих артериол клубочков (под влиянием катехоламинов, простагландинов, ангиотензина, вазопрессина);

— снижении тонуса мышц стенок приносящих артериол (под воздействием кининов, простагландинов А, Е и др.);

— гипоонкии крови (например, при печеночной недостаточности, голодании, длительной протеинурии) и других состояниях;

б) увеличения проницаемости мембран клубочкового фильтра

(например, вследствие «разрыхления» базальной мембраны капилляров клубочков под влиянием биологически активных веществ — медиаторов воспаления или аллергии: гистамина, кининов, гидролитических ферментов и др.)

Б. Снижение объема канальцевой реабсорбции, экскреции и секреции:

1. Отсутствие, сниженная активность или подавление активности «транспортных» ферментов эпителия, дефицит или аномалии других переносчиков (фосфолипидов, белков), расстройство механизмов реабсорбции ионов, жидкости и веществ (аминокислот, альбуминов, глюкозы, лактата, бикарбонатов). Отсутствие или депрессия «транспортных» ферментов, белков, фосфолипидов мембран, эпителия канальцев нередко бывают обусловлены генетическими единичными или множественными энзимопатиями. Примерами первых могут служить цистинурия, индолацетурия, вторых — аминокацидурия, фосфатурия, почечный диабет, бикарбонатурия, почечный ацидоз. «Пассивные» механизмы реабсорбции (диффузия, осмос) могут быть нарушены вследствие повреждения мембран эпителия канальцев и базальных мембран последних (при воспалении, аллергических реакциях, дистрофических процессах и др.). При преимущественном повреждении прокси-мальных отделов канальцев нарушается реабсорбция органических соединений (глюкозы, аминокислот, белка, мочевины, лактата), а также неорганических агентов — бикарбонатов, фосфора, хлора, калия и др. Альтерация канальцев в области петли нефрона и их дистальных отделов обуславливает расстройство процесса реабсорбции в них в основном натрия, калия, магния, кальция, воды.

2. Нарушение процессов экскреции и секреции эпителием канальцев ионов (калия, водорода), «кислых» и «щелочных» метаболитов, экзогенных веществ.

При преимущественном повреждении эпителия проксимальных отделов канальцев нарушается энергозависимый процесс экскреции органических соединений с «кислыми» и «щелочными» свойствами, конечных продуктов обмена веществ, чужеродных соединений (в частности, используемых с диагностической или лечебной целью: парааминогиппуровой кислоты, гиппурана, диодраста). В случаях с преимущественным повреждением дистальных отделов канальцев нарушается секреция ионов калия, водорода, аммиака.

Повреждение ткани почек лишь на начальных этапах патологических процессов сопровождается включением какого-либо одного из описанных выше механизмов расстройств функции почек. По мере развития процесса

подключаются и другие звенья патогенеза. Именно поэтому в нефрологии не выделяют каких-либо «специфических» характерных только для одного заболевания механизмов и клинических проявлений. Многие нефрогенные синдромы и симптомы наблюдаются в различной степени выраженности и сочетаниях при разных заболеваниях и поражениях почек.

НЕФРИТЫ — большая группа заболеваний, характеризующаяся диффузным поражением почечной ткани воспалительного или иммуновоспалительного генеза с вовлечением в патологический процесс всех отделов нефронов, интерстициальной ткани и сосудов почек. При этом степень их поражения может быть различной, что и дает основание выделять две большие группы болезней — гломерулонефрит и интерстициальный нефрит.

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ (ГН) — генетически обусловленное иммуноопосредованное воспаление с преимущественным исходным поражением клубочков и вовлечением в патологический процесс всех почечных структур. В последние годы четко установлена связь заболевания с определенным фенотипом HLA-системы. Иначе говоря, ГН можно рассматривать как патологический процесс, локализующийся в исходно дефектном органе и реализованный под воздействием различных, возможно неспецифических, раздражителей. Так как HLA — система иммунная, то и ее дефектность прослеживается на всех этапах формирования ГН.

Причиной иммунного воспаления является *нарушение реактивности иммунной системы* — гиперреактивность или потеря толерантности к собственным антигенам организма (в частности, к базальной мембране клубочка). Начинается все с длительной стимуляции системы иммунитета (генетически дефектной) избытком антигенов, которую обуславливают хронические инфекции, системные заболевания, сывороточная болезнь, ишемическое и травматическое повреждение тканей, опухолевый процесс. Далее процесс идет по одному из двух типов иммунопатологических реакций: выработка аутоантител к базальной мембране клубочков или появление в клубочках иммунных комплексов. Установлено, что 75—80% ГН вызываются ИК и менее 10% связано с антителами к базальным мембранам клубочков.

Но кроме наличия избытка ЦИК или аутоантител в циркуляции для реализации воспаления необходим ряд условий. Во-первых, несостоятельность капиллярного фильтра в клубочках. Предсуществующее нарушение нейроэндокринных регуляторных влияний (вследствие периферических невров, остеохондроза, плекситов, соляритов)

на почечную ткань может обуславливать нарушение трофики, энергетики любых клеток. Эндотелиоциты капилляров клубочка теряют свой отрицательный заряд, циркулирующие ЦИК получают возможность осаждаться на стенке капилляра, что дает начало капилляриту с последующим повышением проницаемости базальной мембраны для тех же ЦИК и антител. ЦИК получают возможность проникновения в мезангий, макрофаги которого (вследствие все тех же трофических расстройств и гипэргоза) не справляются с функцией очистки.

Во-вторых, могут меняться свойства самих ЦИК (их размер и растворимость). Известно, что для быстрого удаления из кровотока ЦИК должны быть растворимыми и содержать в своем составе СЗв-фрагмент системы комплемента. Нерастворимые, так же как и растворимые, но малого размера ЦИК не захватываются мононуклеарами печени и в большом количестве поступают в мезангий. ЦИК малого размера, так же как и IgE- и IgA-содержащие ЦИК любого размера не активируют или слабо активируют комплемент, поэтому не содержат достаточного количества СЗв и плохо удаляются системой мононуклеарных фагоцитов. Недостаточное растворение ЦИК комплементом может быть связано с наследственным дефектом различных компонентов этой системы, с постоянным потреблением СЗ-фракции комплемента при хронических инфекциях или при стабилизации фермента, активирующего СЗ, в результате соединения с этим ферментом аутоантитела (так называемый СЗ-нефритический фактор).

В-третьих, меняется состояние гломерулярной гемодинамики, определяемой почечным кровотоком, давлением в сосудах почек и почечным сосудистым сопротивлением. Из просвета гломерулярных капилляров плазма через отверстия в эндотелии с высокой скоростью движется через стенку капилляра в мочевое пространство и через мезангиальную зону в интерстиций и в лимфатическую систему почки. Внутриклубочковая гемодинамика контролируется рядом внепочечных нервных и гуморальных факторов, а также внутривнутрипочечными регуляторными механизмами (система ренин — ангиотензин, кинины, вазоактивные амины, ПГ). Увеличенное поступление в мезангий ЦИК происходит при повышении капиллярного плазмотока и внутрикапиллярного гидростатического давления. Первое вызывается расширением афферентной артериолы клубочка под влиянием, например, почечных ПГ, второе — сокращением эфферентной артериолы под влиянием ангиотензина 11, гистамина, серотонина. Выделение многих из вазоактивных факторов происходит при иммунных реакциях, идущих

в клубочках почки. Источником гистамина и серотонина являются тромбоциты, ТК, базофилы, источником ПГ — тромбоциты и моноциты/макрофаги. Важную роль в регуляции гломерулярной гемодинамики играют мезангиальные клетки, по строению напоминающие гладкомышечные клетки кровеносных сосудов и способные сокращаться или выделять ПГ под влиянием ЦИК и др. продуктов иммунных реакций.

Итак, если совпадают во времени действие причины и перечисленных условий, ИК начинают накапливаться в клубочках. Следствием повреждающего действия антител или отложения ИК в клубочках является активация системы комплемента, которая может привести к прямому цитолизу клеточных компонентов клубочка или вызвать образование биологически активных фрагментов, способных повысить проницаемость сосудов или привлечь ПМЛ и др. клеточные компоненты. В роли основных клеток воспаления рассматриваются ПМЛ; под влиянием ряда хемотаксических факторов они концентрируются в клубочке, непосредственно повреждая капиллярную стенку, отслаивая эндотелий. Опсонировав и фагоцитировав ИК, лейкоциты высвобождают ПГ, ЛТ, хемотаксический фактор, катионные белки, факторы коагуляционного каскада и большое количество ферментов. Все это приводит к повреждению клеток клубочков, деполимеризации гликопротеинов базальной мембраны, увеличению ее проницаемости и способствует ее повреждению. Мезангий продуцирует белки, регулирующие катаболические процессы в матриксе, а также влияющих на структуру базальной мембраны.

Мононуклеарные лейкоциты, инфильтрируя клубочки почек, продуцируют ИЛ-1, усиливающий пролиферацию мезангиальных клеток. В то же время ИЛ-1 ингибирует рост фибробластов и эндотелия. ИЛ-1, TNF, лимфотоксин оказывают прокоагулянтное действие, повышают адгезию лейкоцитов, стимулируют клеточный рост.

Взаимодействие различных иммунных медиаторов может изменять синтез эйкозаноидов эпителиальными, эндотелиальными, мезангиальными клетками клубочка, резидентными макрофагами. Эйкозаноиды могут оказывать ауторегуляторное влияние на мезангиальные клетки, могут вызывать внутриклубочковое вазоактивное действие и клубочковую гипертензию, провоспалительное действие и участвовать в иммунорегуляции и иммунокомпетенции клубочка или лейкоцитов.

Нормальный эндотелий обеспечивает эукоагулянтную ситуацию. Это поддерживается продукцией антитромбина 111, простациклина, эндотелийзависимого релаксирующего фактора как местного

антикоагулянта. Далее эндотелий синтезирует тромбомодулин, который активирует протеин С, обладающий антикоагулянтной активностью и, наконец, тканевой активатор плазминогена, стимулирующий фибринолиз. При любом повреждении, в том числе иммунном, поверхность эндотелия обретает прокоагулянтные свойства. Свертывание может быть вызвано непосредственно изменениями эндотелиальной поверхности и прямым воздействием коллагенового матрикса, за которым следует локальная агрегация тромбоцитов и выделение ими при этом серотонина. Активированные ТК и базофилы выделяют гистамин. Виды взаимодействия системы комплемента и процесса свертывания крови многочисленны и сложны. Активация комплемента может положить начало процессу свертывания крови и наоборот. Активация фактора Хагемана активирует калликреин-кининовую систему, одним из продуктов которой является брадикинин. Таким образом могут высвобождаться сильнодействующие вазоактивные пептиды, ПГ, ЛТ — все они играют определенную роль в локальных и системных изменениях гемодинамики. ПМЛ, эозинофилы и моноциты/макрофаги, а также тромбоциты могут быть мобилизованы для разной степени участия в иммуноопосредуемом повреждении. ПМЛ и моноциты участвуют в повреждении клубочков благодаря способности этих клеток высвобождать локальные факторы, способные повреждать ферментные гликопротеиды базальной мембраны, усиливая образование АМК. Активированные моноциты также могут играть роль связанного с мембраной прокоагулянта, способствуя отложению фибрина. Отложение тромбоцитов может участвовать в пролиферации клеток клубочков через высвобождение тромбоцитарного фактора роста или изменить анионный заряд стенки капилляров посредством локального высвобождения катионных белков, тем самым усиливая селективный характер изменившейся проницаемости клубочков.

Суммарным результатом всех этих событий становится изменение структурной и функциональной целостности клубочковых капилляров и/или стенок окологанальцевых капилляров, что ведет к понижению фильтрационной способности, повышению селективной проницаемости для белков плазмы крови и способствует миграции клеточных элементов (эритроциты, лейкоциты) из внутрисосудистого пространства и реализации алгоритма сугубо патогенного воспаления. Патогенетическими особенностями воспаления данной локализации являются преобладание альтерации и пролиферации. Неизбежным исходом воспаления является склерозирование почечной ткани и уменьшение количества нефронов.

Системные саногенетические реакции:

— восстановление трофики эндотелия сосуда, базальной мембраны его, клеток мезангия за счет устранения дисбаланса нейроэндокринной регуляции;

— восстановление энергетики клетки;

— усиление пролиферативной способности эндотелия, очистительной активности макрофагов мезангия, способности мезангиоцитов восстанавливать вещество базальной мембраны;

— наработка естественных антиоксидантов (СОД, каталазы, глутатионпероксидазы), контролирующих разрушение клеточных мембран;

— активация тканевого иммунитета (очищающей функции макрофагов);

— борьба с гипоксией и отеком (тканевой ацидоз как условие лучшей дтссоциации оксигемоглобина в капиллярах, сосудорасширяющее действие продуктов распада АТФ, СО₂, Н⁺-ионов, лактата; активация гликолиза; повышение утилизации кислорода тканями; повышение кислородной емкости врови);

— борьба с медиаторами воспаления;

— коррекция нарушений гемодинамики (за счет внутрпочечного перераспределения кровотока с максимальной нагрузкой здоровых нефронов);

— активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы увеличивает содержание ГК в крови и очаге воспаления (активация ферментов дыхательной цепи, повышение стабильности клеточных мембран, в т.ч. лизосомальных, торможение хемотаксиса нейтрофилов);

— борьба с белковым голоданием;

— регулирование нагрузки органа (ее снижение).

ПИЕЛОНЕФРИТ — неспецифическое инфекционно-воспалительное заболевание почек, поражающее почечную паренхиму, преимущественно интерстициальную ткань, лоханку и чашечки. Среди возбудителей называют грамотрицательные микроорганизмы: *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Bacteroides*; грамотрицательные кокко-бациллы (*Corynebacterium*, *Lactobacillus*); грампозитивные кокки (*Staph. epidermidis*, *Staph. saprophiticus*, *Str. faecalis*, *Str. agalactiae*); грамотрицательные кокки (*Neisseria gonorrhoeae*); грибы (*Candida*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*). Нужно также иметь в виду возможность трансформации микроорганизмов с потерей клеточной стенки — L-формы. Образование последних достаточно актуально сегодня в связи с исключительно усердным лечением самых разных больных длительными

курсами антибиотиков. Особенностью L-форм является способность регенерировать клеточную стенку при благоприятных условиях. Нужно учесть также и сложность верификации L-форм, что часто приводит к потере учета L-форм как потенциального возбудителя пиелонефрита.

Возбудитель может быть занесен при инструментальном и хирургическом вмешательстве, половом акте. Среди причин восхождения инфекции называют: первичный везикоуретральный рефлюкс; внутривидный рефлюкс; вторичный везикоуретральный рефлюкс вследствие обструкции мочевого пузыря, гормональных нарушений при беременности; воспаление или отек мочевого пузыря в зоне впадения мочеточников; обструкции почечной лоханки вследствие конкремента, стриктур мочеточников (в т.ч. послеоперационных), ретроперитонеального фиброза, папиллярного некроза (при СД, анальгетической нефропатии).

Прилипание бактерий к эпителиальным клеткам является критическим первым шагом в иницировании инфекционного процесса. Что касается кишечной палочки и протей, то они присоединяются к специфическим рецепторам на поверхности эпителиальных клеток посредством фимбрий (нитевидные структуры на поверхности бактериальной клетки). Почти у всех штаммов кишечной палочки, вызывающих развитие пиелонефрита у больного с анатомически нормальным строением мочевых путей, обычно продуцируется гемолизин, они также обладают резистентностью к бактерицидному действию сыворотки крови.

При нормальных условиях попавшие в мочевой пузырь бактерии быстро выводятся из организма. Это происходит отчасти благодаря тому, что при мочеиспускании часть микроорганизмов вымывается из мочевых путей, а также и вследствие антибактериальных свойств мочи и слизистой оболочки мочевого пузыря. У здоровых людей моча, содержащаяся в мочевом пузыре, за счет высокой концентрации в ней мочевины и высокой осмолярности, угнетает жизнедеятельность бактерий или вызывает их гибель. Секрет предстательной железы также обладает антибактериальными свойствами. ПМЛ стенки мочевого пузыря также играют определенную роль в прекращении бактериурии.

Итак, какова концепция развития пиелонефрита? Прежде всего, это заболевание генетически обусловленное. Генетический дефект проявляется большей плотностью рецепторов слизистой оболочки мочевыводящих путей к комменсалу. Имеется и определенный настрой иммунной системы. Это условия, определяющие возможность заболевания пиелонефритом. Для реализации этой возможности нужен неспецифический механизм — нарушение уродинамики, а может быть еще и снижение резистентности

организма в целом. Затем происходит следующее. Нарушение уродинамики неизбежно приводит к застою мочи в лоханке. Обычно в лоханке давление очень низкое и она «высасывает» мочу из почечной ткани. Как только отток из лоханки нарушается, сразу же повышается давление и «высасывание» мочи из почечной ткани также нарушается. Более того, развивается процесс, который носит название рефлюкса. Между почечной тканью и тканью лоханки, между сосочками и чашечками граница столь эфемерна, что она не в состоянии преградить путь моче обратно в почечную ткань, и развиваются рефлюксы, которые носят название пиеловенозных или пиелососочковых. В такой ситуации заброс ИК (они обнаруживаются в моче больных пиелонефритом, содержат антитела к возбудителю) в сосочковую зону, которая характеризуется необычной гемодинамикой, создает хорошие условия для воспалительной реакции. Нередко свой вклад, как уже упоминалось, вносят гемодинамические изменения, возникающие вследствие нарушения обычного пассажа мочи — повышения давления в лоханках, лоханочно-почечные рефлюксы. Это проявляется артериальной гипоксией коркового вещества и флебостазом в основном медуллярного вещества, интерстициальным отеком. Ввиду значительного интерстициального отека лимфатические пути не в состоянии обеспечить достаточный транспорт жидкости, наступает их перегрузка. Лимфостаз почки еще более усугубляет интерстициальный отек, что ведет к резкому увеличению почки в объеме, ущемлению ее фиброзной капсулой, а это создает условия для прогрессирования гипоксии органа. Органная почечная внеклеточная гиперволемиа вызывает усиленный транспорт интерстициальной жидкости через клетчатку почечного синуса и паранефральную клетчатку. Отек почечного синуса приводит к гипоксии, что создает благоприятные условия для возникновения и прогрессирования гнойного воспаления в почке.

Системные саногенетические реакции:

- наработка естественных антиоксидантов (СОД, каталаза), контролирующих разрушение клеточных мембран;
- усиление адекватной функции макрофагов с целью потенцирования репарации для предотвращения хронизации процесса;
- активация экссудативной фазы (обострение воспаления);
- дренаж;
- борьба с гипоксией и гипергозом (активация гликолиза, тканевой ацидоз как условие лучшей диссоциации оксигемоглобина в капиллярах, сосудорасширяющее действие продуктов распада АТФ, CO₂, H⁺ионов, лактата);

- борьба с медиаторами воспаления;
- активация микроциркуляции;
- активация репарации;
- активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы увеличивает содержание ГК в крови и очаге (активация ферментов дыхательной цепи, повышение стабильности клеточных мембран, в т.ч. лизосом, торможение хемотаксиса нейтрофилов);
- синтез клетками иммунной системы в очаге воспаления опиоидных пептидов (бета-эндорфинов), которые блокируют ноцицептивную афферентацию из очага в сегментарные нейроны, хранящие информацию о программе воспаления и способные к ее реализации, уменьшая уровень возбуждения этих нейронов, таким образом блокируют алгоритм воспаления;
- нормализация моторной функции мочевыводящих путей;
- регулировка нагрузки;
- локализация очага воспаления (спазм, тромбоз, деструкция микрососудов, их обтурация агрегатами лейкоцитов. Сдавление микрососудов вследствие отека, компрессии и тромбоза лимфососудов).

ГЛАВА 5. Функциональная система кислотно-щелочного гомеостаза: структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и саногенез системы

1. Морфофункциональное строение. и функции ФС.

Одной из важнейших ФС обеспечения гомеостаза является система обеспечения неизменности кислотно-основного состояния внутренней среды организма и, прежде всего, крови. Согласно протолитической теории Бренстеда-Лоури, кислотами считаются вещества, освобождающие в процессе диссоциации ионы водорода, а основаниями — вещества, связывающие протоны водорода. От соотношения ионов Н и гидроксила зависят ферментативная активность, проницаемость мембран, физико-химические свойства коллоидных систем клеток (мембраны), активность процессов распада и синтеза белка, (конформационные свойства молекул), окисление углеводов и липидов, чувствительность рецепторов, возбудимость и проводимость.

Источником протонов в организме является ионизация воды (вклад незначителен) и диссимиляция белков, жиров и углеводов с образованием конечного продукта — двуокиси углерода. Главным источником протонов является двуокись углерода — конечный продукт окислительного метаболизма в цикле трикарбоновых кислот. Вследствие образования из CO_2 и H_2O угольной кислоты (летучая кислота) и последующей ее диссоциации на протон Н и анион HCO_3^- , в организме накапливается довольно большое количество ионов Н. Кроме «пула» угольной кислоты в организме в процессе катаболизма аминокислот и фосфолипидов могут образовываться и другие нелетучие кислоты: серная, соляная, фосфорная, молочная, пировиноградная, ацетоуксусная, β -оксимасляная и т. д.

1.1. Рецепция результата, обратная афферентация осуществляется механо- и хеморецепторами чувствительными к концентрации ионов Н и парциального Pco_2 крови, находящимися на периферии (ткань легких, кровеносные сосуды и головной мозг) и в центре (продолговатый мозг).

Периферические хеморецепторы (клетки — сенсоры)

сгруппированы в аортальном и каротидных (бифуркация сонных артерий) тельцах. Последние значительно чувствительнее к изменениям рН, P_{CO_2} , чем рецепторы аортальных телец (последние настроены в основном на P_{O_2} в крови). Рецепторные клетки каротидных телец (глумусные клетки) образуют между собой и с афферентными отростками языкоглоточного нерва синапсы, в которых нейротрансмиттерами являются: допамин и другие катехоламины, серотонин, АЦХ и др. нейропептиды) при снижении P_{O_2} , рН и повышении P_{CO_2} индуцируется возбуждение.

Центральные хеморецепторы (клетки-сенсоры), играющие ключевую роль в контроле рН через омывающую их внеклеточную мозговую жидкость, расположены на вентральной поверхности продолговатого мозга, в непосредственной близости от нейронов дыхательного центра. Гематоэнцефалический барьер, разделяющий кровь и церебральную жидкость, относительно непроницаем для ионов H^+ и HCO_3^- . Но молекулярный CO_2 легко диффундирует через барьер из крови к мозгу, что приводит к образованию угольной кислоты в церебральной жидкости и последующей ее диссоциации на протон H^+ и HCO_3^- , а это, в конечном итоге приводит, к сдвигу в кислую сторону рН церебральной жидкости, на что и реагируют чувствительные клетки. Так как церебральная жидкость имеет в норме более низкий рН (7,4 -7,5) и содержит ничтожное количество белка и не имеет собственных буферных систем, которые могли бы компенсировать ее закисление, то малейший сдвиг рН регистрируется и вызывает активацию дыхательного центра.

1.2.Исполнительные структуры.

Прежде всего, это- легкие, почки, печень, ЖКТ. Особой химической системой, играющей важную роль в работе ФС поддержания кислотно-основного гомеостаза, но которые в полной мере нельзя отнести к исполнительным структурам, являются внутриклеточные и внеклеточные буферные системы. Несмотря на то, что они не являются структурами, регулируемые центральной архитектурой ФС, буферные системы составляют важный постоянный элемент работы других исполнительных звеньев данной ФС.

Буферные системы — сопряженные кислотно-основные пары, противостоящие изменению рН. Щелочная часть способна связывать ион H^+ , а кислотная способна отдавать ион H^+ . Степень диссоциации и связывающая способность той или иной части зависят от концентрации кислотно-щелочных веществ в растворе. Следовательно, весь буфер является амфолитом —соединением способным как присоединять, так

и отдавать ион Н. При этом, чем сильнее кислота, тем слабее сопряженное основание.

В организме человека имеется: а) гидрокарбонатный, б) фосфатный, в) белковый, г) гемоглобиновый буфер.

1. Гидрокарбонатный буфер: H_2CO_3 (слабая кислота) + анион HCO_3^- (сопряженное основание) образуются в плазме вследствие растворения CO_2 (конечный продукт метаболизма клетки) в воде и последующей частичной диссоциации угольной кислоты на ион Н и гидрокарбонатный анион ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3 = \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$). Таким образом, гидрокарбонатный буфер представляет подвижную систему смеси $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$. Степень диссоциации угольной кислоты зависит от концентрации ионов водорода. Уменьшение концентрации ионов Н, вследствие их взаимодействия с различными веществами (ионы Н крайне активны), вызывает увеличение степени диссоциации угольной кислоты и количества свободных анионов HCO_3^- . Кроме того, благодаря взаимодействию гидрокарбонатного буфера с фосфатным ($\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{HPO}_4^{2-} = \text{H}_2\text{PO}_4^- + \text{HCO}_3^-$), концентрация угольной кислоты уменьшается, а концентрация анионов HCO_3^- растет. Таким образом, в крови поддерживается относительный избыток анионов HCO_3^- . Соотношение угольной кислоты и гидрокарбоната составляет 1:20, вследствие чего поддерживается $\text{pH}=7,4$. Емкость гидрокарбонатного буфера составляет 8-9-% от общей буферной емкости крови и 97—98% от буферной емкости внеклеточной жидкости (лимфа, тканевая и цереброспинальная жидкость).

При увеличении количества ионов Н (носители кислотных свойств) в крови будет уменьшаться pH крови (ацидоз). Но наличие буферного основания (анионы HCO_3^-) компенсирует избыток ионов Н с образованием угольной кислоты. Увеличивающееся количество угольной кислоты должно бы увеличить ее диссоциацию с образованием новых ионов Н. Но в условиях нарастающего закисления диссоциация угольной кислоты резко подавляется, а, напротив, усиливается реакция ее разложения на CO_2 и H_2O , т.е. равновесие сдвигается влево. Из описания работы буфера видно, что его роль выполнима только при условии перехода CO_2 (источник закисления) из организма во внешнюю среду.

2. Фосфатный буфер: H_2PO_4^- (слабая кислота) + HPO_4^{2-} (сопряженное основание) имеет большое значение в почечной регуляции кислотно-основного равновесия (эпителий почечных канальцев), а в крови его буферная роль невелика (мала концентрация фосфат-ионов). В основном в крови он обеспечивает преобладание HCO_3^- над H_2CO_3 , чем поддерживает работоспособность гидрокарбонатного буфера.

3. Белковые буферные системы основываются на амфотерных свойствах белков (могут диссоциировать как с образованием ионов Н и анионов ОН). В щелочном растворе они отдают ион Н (ведут себя как кислоты), а в кислом — анион ОН (ведут себя как основания). Это белки плазмы: альбумины и глобулины. Емкость белковых буферных систем в плазме крови невелика, но белковый буфер является главным внутриклеточным буфером (3/4 общей внутриклеточной буферной емкости).

4. Гемоглобиновый буфер является наиболее емким буфером крови. Засчет аминокислотной группы гистидина пептидной цепи глобина обеспечиваются щелочные свойства гемоглобина (HbHis — основание). При присоединении к гемоглобину иона Н образуется слабая кислота: $\text{HbHis} + \text{H} = \text{HbHisH}$ (слабая кислота). При вхождении в молекулу гемоглобина молекулы кислорода аминокислотная группа гистидина теряет ион Н и становится более сильной кислотой (O_2 изменяет конформацию белка). Полностью оксигенированный гемоглобин в 70 раз сильнее по кислотным свойствам чем не оксигенированный. Таким образом, сопряженная буферная пара представляет собой в тканях: HbHisH (слабая кислота) и HbHis (сопряженное основание). Оксигенированный гемоглобин в легких HbHisO_2 (сильная кислота) и HbHis (сопряженное основание). Гемоглобиновый буфер расположен в эритроцитах и поэтому он имеет значение для поддержания рН в эритроцитах, а для поддержания рН в плазме используется бикарбонатный буфер. При прохождении крови через ткани происходит деоксигенация гемоглобина. Из ткани в кровь поступает CO_2 (продукт клеточного метаболизма), образуя при взаимодействии с водой угольную кислоту, которая, в свою очередь, диссоциирует на протон Н и анион HCO_3^- . Присутствие значительных концентраций ионов Н приводит к соединению его с аминокислотной группой белковой части гемоглобина с образованием слабой малодиссоциирующей кислоты HbHisH , что приводит к конформации молекулы гемоглобина и способствует более легкой диссоциации оставшихся молекул кислорода. В эритроцитах благодаря связыванию ионов Н в мало диссоциированную кислоту накапливаются анионы HCO_3^- , которые, в обмен на вхождение в эритроциты ионов Cl^- частично диффундируют обратно в плазму, где участвуют в создании гидрокарбонатного буфера. Электронейтральность эритроцита обеспечивается присутствием в них ионов Na^+ и K^+ (мембрана непроницаема для них). Таким образом связывается и переносится 80% всего CO_2 из тканей в легкие. Для поддержания рН внутренней среды требуется сочетанная работа всех буферных систем.

Легкие. Следует сказать, что поддержание кислотно-щелочного равновесия было бы невозможно без ряда органов, участвующих в регуляции. Это, прежде всего, легкие, которых происходит освобождение и восстановление буферных систем (прежде всего гемоглобинового).

В легких происходят процессы обратные тем, которые протекают в тканях. Благодаря высокому парциальному давлению кислорода в легких происходит образование оксигемоглобина (сатурация гемоглобина). Вхождение в молекулу гемоглобина молекулы кислорода ослабляет основные свойства аминокислотной группы гистидина и усиливает кислотные свойства гемоглобина $HbHisO_2$. Что приводит к вступлению образовавшихся ионов H в реакцию с анионом HCO_3^- с образованием малодиссоциирующей H_2CO_3 , которая в присутствии карбоангидразы крови легко разлагается на воду и двуокись углерода. CO_2 вследствие разности его парциальных давлений легко проходит через мембрану эритроцита и далее через аэрогемаэтический барьер в альвеолярный воздух. Таким образом, наличие гемоглобинового буфера позволяет не только эффективно транспортировать и выводить из организма большие объемы CO_2 , но и эффективно связывать, образующийся при образовании и дальнейшей диссоциации угольной кислоты протон H , чем и поддерживается кислотно-основное равновесие.

Почки. Через легкие в основном удаляется CO_2 , а сохранение ионов HCO_3^- и выведение нелетучих кислот обеспечивается в основном почками. Определенное количество этих кислот образуется в метаболизме аминокислот. Суммарное количество органических кислот (H_2SO_4 , HCl , H_2PO_4) компенсируется основанием HCO_3^- .

Участие почек в поддержании кислотно-основного равновесия связано с их способностью к экскреции (выделению) избытка кислот и ионов H , а также с активной реабсорбцией оснований в зависимости от их концентрации в организме.

Реабсорбция профильтрованного в клубочках иона гидрокарбоната происходит на 100% в проксимальном канальце. Так как апикальная мембрана непроницаема для ионов HCO_3^- , то перенос их через нее возможен только посредством газа CO_2 . В клетках эпителия проксимального канальца за счет наличия внутриклеточной карбоангидразы диссоциирует угольная кислота. Образовавшийся ион H секретируется в просвет почечного канальца, активно обмениваясь на ион Na с помощью апикального $Na-H$ обменника, управляемого потоково-клеточным градиентом Na . За счет концентрационного градиента (создается активным выведением из клетки Na с помощью $Na-K-ATP$ азы на ее

базолатеральной мембране) Na^+ устремляется в клетку из просвета канальца, а клетка в обмен на него секретирует ион H^+ . Na^+ входит в клетку также за счет пассивного электрохимического градиента, который создается пассивной (концентрационный градиент) реабсорбцией ионов Cl^- .

Секретированный в просвет проксимального канальца ион H^+ соединяется с канальцевым HCO_3^- с образованием угольной кислоты, а та, под действием карбоангидразы щеточной каймы апикальной мембраны почечного эпителия, внутри просвета канальца разлагается на CO_2 и H_2O . Двуокись углерода легко входит (по концентрационному градиенту) в клетку, где при взаимодействии с внутриклеточной водой под действием уже внутриклеточной карбоангидразы образует угольную кислоту, с последующей ее диссоциацией на ион H^+ и ион HCO_3^- . Образовавшийся ион H^+ опять выводится в просвет канальца (ионообменник), а оставшиеся ионы HCO_3^- выходят из клетки через базолатеральную мембрану клетки почечного эпителия в кровь по электрохимическому градиенту. Таким образом, замыкается цикл реабсорбции HCO_3^- и секреции иона H^+ . Кроме того, определенную роль в выведении ионов H^+ играют дистальный извитой каналец, в котором ион H^+ может свободно диффундировать по концентрационному градиенту из клетки эпителия в каналец, а также малое количество ионов H^+ секретируется в собирательных трубочках за счет Na^+ - H^+ ионообменника.

Функция почек не ограничивается только регуляцией уровня ионов H^+ и HCO_3^- в плазме. Почками выводятся продукты катаболизма белков и нуклеиновых кислот, радикалы нелетучих органических и неорганических кислот, фосфаты и сульфаты. В основе процесса реабсорбции лежит явление неионной диффузии. В первичной моче органические кислоты и основания могут находиться в диссоциированном и не диссоциированном состоянии. В недиссоциированном состоянии они хорошо растворяются, например, в жирах, и поэтому могут легко диффундировать в кровь из первичной мочи по градиенту концентраций. В диссоциированном виде диффузия для них затруднена и поэтому они задерживаются в моче. Степень диссоциации слабых кислот и оснований зависит от pH мочи. Поэтому скорость реабсорбции зависит от pH мочи: в кислой моче скорость реабсорбции кислот возрастает (уменьшается диссоциация кислот) и наоборот, скорость реабсорбции оснований уменьшается. При щелочной моче наблюдается обратная картина.

В проксимальных канальцах имеются системы активной секреции органических кислот (паврааминогиппуровая, мочева, пенициллин и т. д.) и органических оснований (гуанидин, холин). Функционируют системы

независимо друг от друга и секретируются вещества против градиента концентрации, с помощью специальных эффективных переносчиков, использующих энергию АТФ. Этот процесс также сопряжен с секрецией в просвет канальцев ионов, поэтому главным фактором, определяющим количество выводимых кислот, является наличие в моче буферных систем, которые могли бы эффективно связывать ионы H^+ в просвете почечного канальца для последующего их выведения.

1. Аммониевый буфер. Образовавшийся в результате окислительного дезаминирования аминокислот (преимущественно глутаминовой -около $2/3$, в меньшей мере — аланина, гистидина, лейцитина и аспарагина) в клетках эпителия проксимального канальца и собирательных трубочек нефрона аммиак (способен нейтрализовывать кислоты), диффундирует в просвет почечных канальцев, где соединяется с ионом H^+ . Образовавшийся NH_4^+ (аммоний) выводится с мочой. Синтез аммония регулируется в соответствии с кислотно-основным состоянием плазмы. При ацидозе повышается образование аммиака, который связывает в просвете почечного канальца большее количество ионов H^+ для последующего их выведения. Кроме того, усиление дезаминирования в клетках почечного эпителия приводит к образованию нового гидрокарбоната. Повышенное образование аммиака заставляет почку повысить секрецию ионов H^+ и следовательно, образовывать большее количество ионов HCO_3^- для компенсации сдвига кислотно-щелочного состояния.

2. Фосфатный буфер. Секреция фосфатов осуществляется эпителием дистальных канальцев при участии фосфатного буфера. Он состоит из ионов HPO_4^{2-} , обладающих свойствами основания и которые выводятся из крови для поддержания нормального соотношения компонентов фосфатного буфера крови. В моче они могут взаимодействовать с ионами H^+ с образованием фосфорной кислоты и ее соли (NaH_2PO_4), которая выводится с мочой.

Таким образом, почечная регуляция кислотно-основного равновесия базируется на трех механизмах: а) фильтрации — поступление избытка тех или иных веществ в первичную мочу, б) реабсорбции — возврат тех или иных веществ в кровь в зависимости от их концентрации в ней, в) секреции их в просвет почечных канальцев.

Канальцевая секреция регулируется рядом гормонов. Так СТГ, гормоны щитовидной железы, андрогены стимулируют (через стимуляцию метаболизма) секрецию. Симпатическая стимуляция также (через активизацию трофики и кровоснабжения почечных клеток) активизирует почечную секрецию.

Печень. Основную роль в метаболической нейтрализации кислот играет печень: а) окисление гепатоцитами недоокисленных в цикле Кребса органических кислот, б) синтез мочевины (слабое основание) из аммиака и поступающего из ЖКТ хлорида аммония (кислотные свойства), в) дезаминирование кислот с образованием аммиака (сильное основание), с последующим его переводом в мочевины; г) экскреция кислых и основных веществ из организма с желчью. В печени нейтрализуются молочная, кетоновые кислоты и другие кислоты. При ацидозе нейтрализация кислот активизируется, но одновременно тормозится мочевинообразование. В результате этого неиспользуемый аммиак нейтрализует кислоты, с образованием аммонийных солей, которые выводятся в дальнейшем с мочой. При алкалозе, наоборот, мочевинообразование усиливается, а количество аммиака уменьшается. В результате этого сохраняются кислоты.

Желудочно-кишечный тракт. При алкалозе секреция ионов H желудочными железами тормозится, а при ацидозе — усиливается. Выведение избытка из организма кислых или основных метаболитов осуществляется также через желчеотделение и секрецию поджелудочной железы, которая активно извлекает из крови и секретирует в составе панкреатического сока значительное количество гидрокарбонат-иона HCO_3 . Секреция панкреатического сока тормозится при ацидозе и усиливается при алкалозе.

Потовые железы. В составе пота из организма выводится значительное количество кислот и оснований. Но большое значение регуляция кислотно-основного равновесия потоотделение приобретает при неэффективности других регуляторных механизмов данной ФС.

Поведенческие реакции. Кроме внутренних механизмов ФС регуляции КОС могут иметь значение и внешние, поведенческие (пищевые и питьевые) механизмы регуляции.

1.4.Центральная архитектоника.

Нервные центры представляет собой скопление в продолговатом мозге 2 групп нейронов, изменяющих свою активность соответствии с фазами дыхательного цикла (инспираторный и экспираторный отделы дыхательного центра). Нисходящими (эфферентными) путями дыхательный центр продолговатого мозга связан с мотонейронами шейного и грудного отдела спинного мозга, которые иннервируют дыхательные мышцы (диафрагма, межреберная мускулатура). Восходящими (только инспираторный отдел) — с пневмотаксическим центром, расположенным в передней части моста сразу за четверохолмием, который в свою очередь

связан нисходящими волокнами с экспираторным отделом.

1.5. Полезный приспособительный результат.

Полезным приспособительным результатом данной ФС является поддержания кислотно-основного равновесия внутренней среды организма. В случае его нарушения включается сформированная в пренатальном онтогенезе ФС. Представленная ФС обеспечения КОС-равновесия является врожденной, формирующейся в процессе пренатального онтогенеза. Все описанные звенья ФС работают одновременно в тесной взаимосвязи и взаимозависимости. Часть звеньев (буферные системы) реагируют практически сразу и не требуют активной регуляции. Другие (легочный — параметры внешнего дыхания) — проявляют свое действие в течение нескольких минут, а остальные (почечный, печеночный) механизмы более инертны. Их компенсационное действие начинает проявляться только через несколько часов.

Функциональные параметры системы.

1. *Показатель рН* — используют для оценки концентрации ионов водорода в растворе (отрицательный логарифм концентрации ионов водорода). В норме рН колеблется в пределах 7,35—7,45. Даже небольшие изменения рН сопряжены с значительными нарушениями функций организма, а изменение рН выше 7,8 или ниже 6,8, как правило, несовместимо с жизнью. Следует сказать, что в разных отделах внутренней среды поддерживается разная концентрация ионов Н. Так, межклеточная жидкость: 7,26—7,38 рН; цереброспинальная жидкость: 7,4 -7,5 рН; артериальная кровь: 7,36—7,42 рН, венозная кровь: 7,26—7,36 рН. Внутреклеточная среда в норме электронейтральна.

2. *Парциальное давление двуокиси углерода (Pco₂)* — это давление CO₂ в артериальной крови при T-38.С. В норме Pco₂ составляет 36—44мм. рт. ст.

3. *Стандартные бикарбонаты (СБ)* — содержание иона бикарбоната в плазме полностью насыщенном кислородом крови, уравновешенной при T-38.С с газовой смесью, в которой Pco₂ равно 40мм. рт. ст. В норме содержание СБ колеблется в пределах 22—26 ммоль/л.

4. *Буферные основания (БО)* — сумма всех анионов цельной капиллярной крови, обладающих буферными свойствами при условии полного насыщения крови кислородом, при содержании Нb 140ммоль/л при T-38.С и Pco₂—40мм. рт. ст. В норме составляет от 46,7+_{0,043} ммоль/л.

5. *Избыток оснований (ИО)* —различие между фактической величиной

БО и его нормальным значением. В норме составляет от — 2,5 до +2,5 ммоль/л.

2. Системные компенсаторно-приспособительные реакции.

Кислотно-основное состояние может изменяться, смещаясь, как в кислую сторону (ацидоз), так и щелочную сторону (алкалоз). Это может наблюдаться в норме при определенных условиях жизни (питание, физическая нагрузка, условия внешней среды и т. д.), а также при патологии других функциональных систем. Но если основной показатель кислотно-основного состояния рН остается в пределах нормы, то говорят о компенсированном ацидозе (рН 7,38—7,35) или компенсированном алаклозе (рН 7,40—7,45). При компенсированных формах КОС могут наблюдаться отклонения от нормальных значений других показателей, например, изменение абсолютной концентрации компонентов гидрокарбонатной буферной системы ($\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3$) или изменение в ту или другую сторону их соотношения (1:20). По причинам и механизму развития различают газовый ацидоз и алкалоз (уровень Pco_2 в крови) и негазовый (метаболический) ацидоз и алкалоз (концентрация нелетучих кислот и оснований). Кроме того, могут часто наблюдаться смешанные формы.

Газовый (респираторный) ацидоз и алкалоз характеризуется первичным изменением в организме содержания CO_2 в организме. и, как следствие, изменением концентрации угольной кислоты в соотношении гидрокарбонатного буфера $\text{HCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$.

Газовый (респираторный) ацидоз характеризуется первичным увеличением содержания в организме CO_2 и, как следствие, увеличением концентрации угольной кислоты в соотношении гидрокарбонатного буфера (знаменатель в соотношении $\text{HCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$ растет).

Непосредственными причинами газового ацидоза могут быть:

1. Высокая концентрация CO_2 во вдыхаемом воздухе или повышенное образование эндогенного CO_2 (лихорадка, сепсис, активация катаболизма углеводов и т. д.).

2. Недостаточность легочной вентиляции: а) нарушение регуляции дыхания (угнетение дыхательного центра, повреждение мотонейронов и т. д.), б) асфиксия (обструкция дыхательных путей), в) легочные заболевания (снижение растяжимости и эластичности легочной ткани, снижение проницаемости аэрогематического барьера), в) недостаточность легочного кровообращения (замедление выведения CO_2 из крови).

Показатели: Pco_2 нарастает до 46 мм. рт. ст., рН — тенденция

к уменьшению, ИО — в норме или имеет положительную величину, СБ — в норме с тенденцией в увеличению.

При этом могут наблюдаться следующие КПП:

1. Увеличение основной активности буферных систем и, прежде всего, гемоглобинового буфера и обменного механизма (антипорта) ионов Cl на ионы HCO_3 из эритроцитов.

2. Увеличение легочной вентиляции (повышение возбудимости дыхательного центра) При повышении Pco_2 и снижении рН межклеточной мозговой жидкости увеличивается активность инспираторных нейронов дыхательного центра, вследствие чего дыхание становится частым и глубоким (компенсаторное увеличение объема легочной вентиляции). Это приводит к активизации выделения CO_2 и снижению концентрации ионов H в крови (повышение рН). Таким образом, прямая гуморальная стимуляция нейронов дыхательного центра и опосредованная через периферические хеморецепторы каротидных телец двуокисью углерода приводит к усилению легочной вентиляции и сохранению кислотно-основного равновесия крови.

3. Активизация процесса образования аммиака и активизация секреции H_2PO_4 и K в обмен на Na (буферные системы мочи).

4. Усиление выведения ионов H с мочой (в свободном и связанном с аммиаком состоянии) в обмен на усиленную реабсорбцию Na (буферные системы мочи).

Газовый алкалоз характеризуется первичным уменьшением содержания CO_2 в организме и, как следствие, уменьшением концентрации угольной кислоты в соотношении гидрокарбонатного буфера (знаменатель в соотношении $\text{HCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$ уменьшается).

Причинами газового алкалоза могут быть:

1. Неадекватно высокая легочная вентиляция (гипервентиляция на фоне гипоксии — горная болезнь, анемия, истерические состояния, повреждения головного мозга, эндокринопатии, лихорадка, интоксикации, термический или болевой шок и др.).

Показатели: Pco_2 падает до 25 мм. рт. ст., рН — тенденция к увеличению, ИО — в норме или имеет отрицательную величину, СБ — в норме с тенденцией к уменьшению.

КПП при газовом алкалозе:

1. Снижение возбудимости дыхательного центра (уменьшение легочной вентиляции). Уменьшение легочной вентиляции способствует задержке CO_2 в крови и накоплению ионов H (снижение рН).

2. Поступление из эритроцитов повышенного количества ионов Cl ,

которые, связывая Na из бикарбоната, уменьшают его концентрацию и увеличивают образование угольной кислоты.

3. Увеличение кислотной активности белкового буфера: его диссоциация с высвобождением ионов H. Кроме того, часть бикарбоната крови, реагируя с белковым буфером превращается в угольную кислоту.

4. Снижение секреции ионов H в почках, торможение реабсорбции бикарбоната.

Негазовые (метаболические) ацидоз и алкалоз характеризуется первичным изменением содержания гидрокарбоната в гидрокарбонатном буфере.

Метаболический ацидоз характеризуется первичным уменьшением содержания гидрокарбоната в соотношении гидрокарбонатного буфера (числитель в соотношении $\text{HCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$ уменьшается).

Причинами метаболического ацидоза является: а) избыточное образование и накопление органических кислот (молочная, б-оксимасляная, ацетоуксусная и другие кислоты). при нарушениях обмена (диабет, голодание, дефекты метаболизма, гипоксия, наркоз), б) нарушение их выведения при почечной недостаточности, в) потеря бикарбонатов с пищеварительными соками (поносы, свищи) и мочой (врожденном недостатке их почечной реабсорбции, нефропатии), г) избыточное поступление минеральных кислот (отравление кислотой, длительно употребление салицилатов).

Показатели: Pco_2 падает до 25 мм. рт. ст. (компенсация), pH — тенденция к уменьшению, ИО — в норме или имеет отрицательную величину, СБ — уменьшено (нарушение).

КПР при метаболическом ацидозе.

1. Нейтрализация кислых продуктов происходит отчасти за счет разбавления их внеклеточными жидкостями (быстро включающийся механизм).

2. Активация буферных систем: белковый буфер (как слабое основание связывает ионы H, с другой стороны, реагируя с угольной кислотой, увеличивает содержание иона бикабоната). Гидрокарбонатный буфер связывает избыток ионов H, но с другой стороны, относительное увеличение концентрации угольной кислоты приводит к повышению Pco_2 , что, в свою очередь, обуславливает...

3. Возбуждение дыхательного центра (увеличение концентрации ионов H) и вызывает гипервентиляцию (компенсаторный газовый алкалоз).

4. Нарастание реабсорбции бикарбоната и увеличение выделения ионов H и кислых продуктов в виде свободных кислот (H_2PO_4)

и аммонийных солей (повышенное образование аммиака).

5. Активация Na-K обменного механизма.

6. Активация образования аммиака в печеночной ткани

Метаболический алкалоз характеризуется первичным увеличением содержания гидрокарбоната в соотношении гидрокарбонатного буфера (числитель в соотношении $\text{HCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$ увеличивается).

Причинами метаболического алкалоза может быть: а) поступление извне больших количеств бикарбоната, б) повышенное образование бикарбоната при окислении определенной пищи, в) потеря больших количеств соляной кислоты (рвота, понос, свищи,) — недостаток хлора увеличивает концентрацию бикарбоната, г) нарушение обмена ионов Na, K, Ca. (потеря через ЖКТ, прием диуретиков, увеличение продукции альдостерона, АТ11, АКТГ, гипофункция паращитовидных желез и пр.), д) врожденной хлор- и калийдиареи (гипохлоремия и гипокалемия) — в плазме крови много бикарбонатов.

Показатели: рН-растет, СБ —увеличено (нарушение), ИО- в норме или имеет положительную величину, Pco_2 —увеличивается (реакция компенсации).

КПР при метаболическом алкалозе:

1. Снижение возбудимости дыхательного центра (уменьшение легочной вентиляции). Уменьшение легочной вентиляции способствует задержке CO_2 в крови и накоплению ионов H (снижение рН) — компенсация за счет газового ацидоза.

2. Увеличение кислотной активности белкового буфера: его диссоциация с высвобождением ионов H. Кроме того, часть бикарбоната крови, реагируя с белковым буфером превращается в угольную кислоту (мощность невелика). Другие буферные системы в условиях алкалоза мало эффективны.

3. Поступление из эритроцитов повышенного количества ионов Cl, которые, связывая Na из бикарбоната, уменьшают его концентрацию и увеличивают образование угольной кислоты.

4. Увеличение выведения бикарбоната и двуосновного фосфата с мочой. Снижение секреции ионов H в почках.

3. Основные патологические состояния и саногенетические реакции.

При истощении резервов компенсаторно-приспособительных механизмов алкалоз или ацидоз становится декомпенсированным (рН-7,34 и ниже и рН-7,46 и выше). Респираторные формы нарушения КОС

(газовый ацидоз и алкалоз) часто протекает на фоне кислородной недостаточности (снижение функции внешнего дыхания и кровообращения), которая, вследствие нарушения обменных процессов, ведет к развитию метаболического ацидоза. Поэтому декомпенсированные формы КОС целесообразнее рассматривать без их деления на газовые и метаболические.

Наиболее характерные проявления ацидоза:

1. Существенное и длительное увеличение альвеолярной вентиляции: ацидотическое дыхание (Куссмауля) — по мере развития компенсаторной гипокании и нарастании степени повреждения ЦНС, изменяется возбудимость дыхательного центра.

2. Нарастающее угнетение ЦНС (сонливость, заторможенность, кома) — повреждение нейронов мозга (ионный дисбаланс, нарушение электрофизиологических свойств, снижение кровоснабжения)

3. Недостаточность кровообращения — нарушение тонуса сосудов (артериальная гипотензия) и угнетение работы сердца.

4. Гиперосмия (гипернатриемия и гиперкалиемия) — выход К из клеток в кровь обмен на ионы Н и вытеснение ионов Na из белкового буфера ионами Н.

5. Отеки — гиперосмия (увеличение диссоциации органических и неорганических соединений в условиях ацидоза) и гиперонкия (увеличение гидролиза и дисперсности белков при ацидозе).

6. Остеодистрофия (остеопороз) — активация гидрокарбоната и фосфата кальция костной ткани на буферизацию избытка ионов Н (феномен расплаты).

Наиболее характерные проявления алкалоза:

1. Гипоксия — гиповентиляция легких (снижение активности дыхательного центра в условиях алкалоза) и угнетение диссоциации HbO_2 в условиях дефицита ионов Н.

2. Гипокалемия — повышенная экскреция почками К в условиях алкалоза (альдостероновая активация Na-K обмена).

3. Нарушение внутриклеточного метаболизма (синтез белка) — внутриклеточный ацидоз (компенсаторный выход из клетки ионов К и вхождение в обмен ионов Н).

4. Нарушение нервно-мышечной возбудимости (клеточный ионный дисбаланс)

5. Нарушение микроциркуляции (нарушение ионного обмена) и системного кровообращения (гипотонус артериол и падение работы сердца).

6.Нарушение функций органов и тканей (гипоксия, ионный дисбаланс, нарушение возбудимости и т. д.).

Вследствие недостаточности компенсаторно-приспособительных механизмов кислотно-основного гомеостаза в самой функциональной системе могут возникать повреждения.

При выраженном декомпенсированном ацидозе может произойти снижение легочной вентиляции. С нарастанием ацидоза наблюдается повышение тонуса вагуса, что приводит к развитию бронхоспазма (спазм бронхиол за счет повышения холинэргических эффектов). Данное явление можно расценить, как попытку организма уменьшить функциональную нагрузку на респираторную систему, самое оперативное и мобильное звено ФС, в условиях неспособности его адекватно скомпенсировать нарушения КОС.

Но в качестве **саногенетического защитного механизма** регулируемое ограничение функционирования легочного звена ФС приводит при этом к *формированию порочного патологического круга*: бронхоспазм — нарастание P_{CO_2} - ижение pH —усиление бронхоспазма — увеличение P_{CO_2} . Кроме этого, слизистая оболочка бронхов за счет повышенной холинэргической стимуляции продуцирует вязкую слизь, которая может быть вызвать обтурацию воздухопроводящей системы легких. Механизмом развития саногенетической реакции в этом случае является **перераспределение функциональной нагрузки** на другие звенья ФС (почки, печень, ЖКТ).

Почечные саногенетические реакции при ацидозе развиваются в течении 3—4 суток в условиях сохраняющегося некомпенсированного ацидоза. К ним относятся:

1.Активация ацидогенеза в собирательных трубочках. В специализированных вставочных клетках собирательных трубочек резко активизируется синтез протонных насосов (H-АТФаза), которые активно секретируют в мочу ионы H, чем способствуют компенсации ацидоза. Дополнительным фактором регуляции реабсорбции HCO_3 служит альдостерон, который стимулирует секрецию ионов H вставочными клетками собирательной трубки нефрона

2.Активация аммиогенеза. При длительно сохраняющемся ацидозе за счет синтеза внутриклеточных ферментов дезаминирования и метаболизма глутамина и глутамата резко повышается образование аммиака, который связывает в просвете почечного канальца большее количество ионов H для последующего их выведения. Кроме того, усиление дезаминирования в клетках почечного эпителия приводит

к образованию нового гидрокарбоната. Повышенное образование аммиака стимулирует почечную секрецию ионов H и следовательно, образование большего количества ионов HCO_3 для компенсации сдвига кислотно-щелочного состояния.

3. Активация секреции органических кислот (NaH_2PO_4). При длительном ацидозе в клетках почечного эпителия количество секреторных транспортных систем для кислот, за счет синтеза новых, может резко возрасти.

4. Повышение реабсорбции Na в обмен на K . В условиях ацидоза повышенная выработка альдостерона (активирует цитоплазматические рецепторы эпителия собирательных трубок) приводит к увеличению внутриклеточного синтеза Na -каналов и их встраиванию в мембраны клеток собирательных трубок. Это приводит к повышенной реабсорбции Na в обмен на повышенную секрецию K в просвет канальца.

Длительно сохраняющийся ацидоз нередко сопровождается гипоксией и гипоксемией, что может приводить к повреждению систем активной почечной секреции кислых продуктов и $Na-H$ ионообменника апикальной мембраны почечного эпителия. Снижение реабсорбции Na будет вторично изменять процесс реабсорбции HCO_3 .

5. В этом случае кроме почечных реакций может наблюдаться активация синтеза аммиака в печени, с последующим связыванием им избытка ионов H .

6. В печени также отмечается активация глюконеогенеза с повышенным использованием кислот, детоксикация кислых продуктов с участием глюкуроновой и серной кислот. 7. Отмечается также увеличение образования в желудке соляной кислоты.

Кроме перераспределения функциональной нагрузки на другие звенья ФС, при ацидозе, в качестве другого механизма развития саногенетической реакции может быть использовано включение в состав ФС других ранее не входивших в нее структур.

1. Активное использование внутриклеточного белкового буфера для связывания ионов H , избыток которых поглощается клетками из крови в обмен на выход из них K .

2. Выход из костной ткани в кровь ионов Na и Ca в обмен на входение в нее ионов H . Данный саногенетический механизм в патологических состояниях за счет содержащихся в костной ткани солей угольной кислоты (карбонаты кальция, натрия, калия) может обеспечивать на 40—50% буферные свойства организма. Но при этом также может формироваться порочный круг: может развиваться остеопороз,

наблюдается повышение нервно-мышечной возбудимости вплоть до судорог.

3. Включение в состав ФС кислотно-основного гомеостаза механизма потоотделения. При нарастании ацидоза отмечается избыточное выведение кислых продуктов через активацию потоотделения.

Кроме саногенетических реакций в самой функциональной системе поддержания кислотно-основного гомеостаза могут наблюдаться *КПР со стороны других, смежных функциональных систем*, которые могут стать основой развития следующих патогенетических феноменов, например:

1. Увеличение концентрации ионов H^+ повышает уровень катехоламинов в крови и увеличивает активность адренорецепторов, в результате чего развивается спазм артериол и ишемия органов (кроме сосудов мозга) и нарушение микроциркуляции.

2. Увеличение концентрации ионов H^+ возбуждает сосудодвигательный центр, вследствие чего возрастает АД и усиливается работа сердца (нарастает частота сердечных сокращений и их сила).

Вследствие этих КПР могут возникнуть дополнительные повреждения в ФС КОС. Так, в результате спазма почечных артерий снижаются образование мочи и выведение кислот из организма. Изменение уровня фильтрации приводит к изменению реабсорбции. Увеличение объема внеклеточной жидкости подавляет реабсорбцию $NaHCO_3$.

При дальнейшем усилении ацидоза могут возникать нарушения в системе организации внутренней среды (кровообращения). С дальнейшим нарастанием ацидоза снижается активность адренорецепторов, что вызывает угнетение дыхательного и сосудодвигательного центра, а это, в свою очередь, приводит к ослаблению сердечной деятельности, падению АД, МОК, УО, снижению легочной вентиляции. Возрастающий диурез приводит к падению ОЦК и осмотического давления крови. Снижается сродство гемоглобина к кислороду: нарушается его оксигенация и восстановление.

Саногенетические реакции при выраженном декомпенсированном алкалозе могут развиваться направленные на снижение концентрации гидракарбоната в плазме крови и других внеклеточных жидкостях. Однако, в организме практически нет достаточно эффективных саногенетических механизмов устранения алкалоза. Могут наблюдаться следующие саногенетические реакции:

1. Снижение секреции иона H^+ и реабсорбции иона гидрокарбоната в собирательной трубке (альдостерон), повышение экскреции почками K^+ .

2. Ативация почечной секреции органических оснований. При

длительном алкалозе в клетках почечного эпителия количество секреторных транспортных систем для оснований, за счет синтеза новых, может резко возрасти.

3. Наблюдается снижение синтеза аммиака в почках и печени, но с повышением из него синтеза мочевины. При этом наблюдается торможение синтеза мочевины из хлорида аммония (NH_4Cl -кислотные свойства)

4. Активация внутриклеточного белкового буфера с высвобождением в цитозоль, а далее в интерстиций ионов H^+ в обмен на Na^+ и K^+ (гипокалемия, клеточная гипергидратация),

5. Транспорт из цитоплазмы ионов Cl^- в обмен на входение из межклеточной жидкости избытка ионов HCO_3^- . (главным образом в эритроцитах).

6. Активация метаболизма (гликолиз, цикл трикарбоновых кислот) с повышенным образованием нелетучих органических кислот: молочной, пировиноградной, кетоглутаровой, на фоне снижения использования кислот, торможение детоксикация кислых продуктов с участием глюкокуроновой и серной кислот.

7. Выход из костной ткани в кровь ионов H^+ в обмен на Na^+ и Ca^{2+} .

8. Включение в состав ФС кислотно-основного гомеостаза механизма потоотделения. При нарастании алкалоза отмечается избыточное выведение основных продуктов через активацию потоотделения.

9. Отмечается также увеличение образования и выделения гидрокарбоната через панкреатический и кишечный соки.

ГЛАВА 6. Функциональная система водно-солевого, минерального гомеостаза: структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и саногенез системы

Водно-солевым обменом называют совокупность процессов поступления воды и электролитов в организм, распределения их во внутренних средах и выведения их из организма. Вода — среда для растворения и последующего транспорта органических и неорганических веществ. Вода среда протекания процесса метаболизма организма. Вода составляет 44-80% (в зависимости от возраста) от общей массы тела. в среднем -60% веса. При весе в 70кг общее содержание воды (ОСВ) составляет 42л. В различных тканях количество воды разное (жир —20%, мышцы — 70%).

Внутриклеточная вода или жидкость (ВКЖ) —30—35% от массы тела (25 л). ВКЖ находится в трех состояниях: а) на поверхности коллоидных молекул, б) в связи с гидрофильными органическими и неорганическими веществами, в) в свободном состоянии. Некоторое количество внутриклеточной воды образуется в клетке в результате ее метаболизма. Так в покое при окислении 100гр. жира образуется более 100 мл воды, 100гр. белка-40мл, 100гр. углеводов —55мл. При повышении интенсивности катаболизма наблюдается резкое увеличение образования эндогенной воды.

Внеклеточная вода или жидкость (ВнКЖ) —20—24% от массы тела (17л). Внеклеточная вода включает в себя воду: а) плазмы крови 3,5—5% от массы тела (3,5л.), б) интерстиция-15-18% от массы тела (12,5л.), в) трансцеллюлярных жидкостей (пищеварительные соки, синовиальная, суставная, спинномозговая жидкость, камерная жидкость глаза и пр.) —1,0—1,5% от массы тела (1л).

С водой в организме циркулируют, растворенные в ней соли в виде гидратированных ионов: а) катионы — калий, магний, натрий, кальций и др., б) анионы- гидрокарбоната, фосфата, хлора и др., в) молекулы органических и неорганических веществ -глюкоза, мочевины, белки, АМК

и др.

Концентрация ионов играет важную роль в процессе: а) поддержания физиологических констант в организме (Росм., рН, P_{O_2} и т. д.), б) регуляции физико-химических свойств мембран и биологических жидкостей, в) электрогенеза (формирование МП и ПД), г) реализации действия БАВ, д) обмена белков, жиров, углеводов и энергии.

Натрий является основным ионом организма, так как на него приходится 90% всего количества ионов межклеточного пространства. Общее количество ионов Na в организме составляет 50ммоль на кг. массы тела. Суточная потребность натрия —100—200 ммоль. Именно Na определяет объем внеклеточной жидкости, включая циркулирующую и депонированную кровь, лимфу, ликвор, пищеварительные соки и жидкости серозных полостей. Натрий играет важную роль в процессах возбуждения, участвует в функции бикарбонатной системы.

Калий — основной внутриклеточный катион. Он определяет активность внутриклеточных ферментов, обеспечивая синтез белка, клеточный рост, определяет рН клетки, формирует МП и обеспечивает возбудимость клетки проводимость нервных волокон, сократимость мышц и т. д. В сутки организму необходимо 100ммоль K.

Магния в организме содержится 25—30г., и около трети его содержится в клетках (в основном в мышечных) в комплексе с АТФ. Суточная потребность в магнии 20ммоль. Магний является кофактором почти 300 клеточных ферментов, обеспечивает функцию клеточных мембран и сократимость гладких мышц и миокарда.

Кальций —структурный компонент костной ткани, вторичный посредник регуляции функций и метаболизма клеток. Необходим для осуществления возбуждения клеток, синаптической передачи, свертывания крови и мышечного сокращения. Суточная потребность 30ммоль. Гомеостаз кальция и магния обеспечивается поступлением их в кровь из ЖКТ и экскрецией их почками и кишечником.

Фосфор в основном содержится в костях и зубах в виде минеральных веществ. В составе фосфолипидов входит в структуру клеточных мембран. Необходимый элемент макроэргических соединений и циклических нуклеотидов. Суточная потребность 30ммоль.

С объемом жидкости в организме тесно связано понятие *гидростатического давления*. Гидростатическое давление внеклеточной (плазма крови и интерстиций) жидкости, создается с одной стороны насосной функцией сердца (гидродинамическое давление), с другой стороны — активной реакцией различных отделов (артериального

и венозного) сосудистого русла. Гидростатическое давление в разных отделах организма (интерстиций, венозные и артериальные сосуды) является одной из сил, определяющих содержание в этих отделах того или иного количества жидкости, направление ее движения.

Движение растворенных в воде веществ может быть пассивным (диффузия) и активным (трансмембранные переносчики) процессом. Различие концентрации вещества обуславливает пассивное движение его молекул в сторону меньшей концентрации (диффузия). Но не все растворенные вещества способны пассивно проходить сквозь разные полупроницаемые мембраны в организме. Например, стенка сосудов (капилляров) хорошо проницаема для неорганических ионов и воды. Поэтому плазма крови и межклеточная жидкость близки по химическому составу (кроме белков). В тоже время, клеточная мембрана хорошо проницаема для воды и хуже для ионов, но ионный состав ВнКЖ и ВКЖ довольно сильно различается вследствие работы мембранных насосов. Во ВнКЖ — преобладают ионы Na, Cl и HCO₃, в ВКЖ — преобладают ионы K, P.

Различием концентраций разных веществ по разные стороны полупроницаемых мембран обуславливает пассивное движение воды в организме. Этот процесс называется *осмосом*. Явление осмоса связано со способностью растворенных в воде частиц вещества, удерживать вокруг себя молекулы воды (независимо от величины их заряда, массы и химического состава), создавая этим в среде, так называемое, *осмотическое давление*. Величина осмотического давления определяется количеством растворенных осмотически активных частиц (осмолярность) не способных проходить через мембрану в биологической жидкости. Перераспределение воды между внутриклеточным и внеклеточным (интерстициальным) пространством зависит от осмотического давления, которое обуславливается во внеклеточном пространстве концентрацией ионов Na, в внутриклеточном — содержанием ионов K и P. Именно осмотическое давление обуславливает процесс движения воды сквозь полупроницаемую мембрану (проницаема для воды) в сторону большей осмолярности. Частным случаем осмотического давления является онкотическое давление — осмос, обусловленный белками.

Таким образом, к числу факторов водно-солевого обмена относятся: а) осмотическое и онкотическое давление плазмы крови, интерстиция и клетки, б) гидростатическое давление плазмы крови и интерстиция, в) проницаемость гистогематических барьеров и других мембран, г) активный трансмембранный транспорт веществ. Например, движение жидкости

в сосуде (насосная ф-ция сердца) обуславливает *гидростатическое P крови*, вектор (направление и сила движения жидкости) которого направлены из сосуда. Противодействует ему *онкотическое P плазмы* (белков в плазме больше чем в ткани) и *гидростатическое P ткани* (вектор движения направлен в сосуд). Таким образом, результирующий вектор (с небольшим преобладанием) направлен из сосуда в ткани. Именно от сочетания этих разнонаправленных сил (давлений) и проницаемости стенки (мембран) будет зависеть движение жидкости и ее распределение в средах организма.

Функциональная система поддержания водного гомеостаза тесно связана и функционирует согласованно с функциональными системами обеспечения ионного (солевого) гомеостаза и поддержания осмотического давления. Через регулирование реабсорбции воды почками в организме осуществляется регулирование ионного состава и осмотического давления плазмы крови и наоборот.

1.Морфофункциональное строение и функции ФС.

1.1. «Рецептор результата».

Рецепция результата реализации ФС осуществляется с помощью волюмо- и барорецепторов (рецепторы растяжения), реагирующие на изменение объема интерстициальной жидкости и ОЦК (гидростатического давления).

Волюморепторы локализованы: а) слизистых и покровных оболочках тканей, б) сосудах внутренних органов и тканей (полость рта, желудок, кишечник, печень и т. д.).

Барорецепторы сосудистого русла расположены:

А).Венозные сосуды (зона низкого давления) — стенка левого и правого предсердия, полая вена перед впадением в сердце, крупные вены и легочные сосуды

Б).Артериальные сосуды (зона высокого давления) — дуга аорты и сонная артерия. В целом, для активации барорецепторов низкого давления требуется изменение венозного объема на 5—10%, а барорецепторов высокого давления —5—10% АД. Отсюда следует, что барорецепторы низкого давления более чувствительны к изменению объема плазмы

Внутрипочечные барорецепторы регулируют выделение ренина в ответ на растяжение приносящих артериол почечного клубочка. При их растяжении (P гидростатическое нарастает) продукция ренина тормозится, а при уменьшении растяжения ((P гидростатическое падает), наоборот —

стимулируется.

Барорецепторы плотного пятна также регулируют секрецию ренина, но в ответ на изменение объема (P гидростатического) в дистальном канальце почечного нефрона, к которому плотное пятно прилегает. При увеличении объема (увеличение концентрации NaCl) наблюдается торможение секреции ренина и, наоборот, при уменьшении концентрации NaCl —наблюдается увеличение секреции ренина.

В организме имеются рецепторы, реагирующие на концентрацию ионов натрия, калия, кальция, магния и хлора. Например, концентрация Ca и Mg оценивается кальциевыми и магниевыми рецепторами, находящимися в печени. Большую часть концентрационных рецепторов составляют натриорецепторы, которые локализованы в тканях (интерстиций) различных органов: почек (плотное пятно), селезенки, печени, сердца, ЖКТ, а также в их кровеносных сосудах и рефлексогенных сосудистых зонах. Эти рецепторы, по сути, являются осморорецепторами, реагирующие на изменение осмолярности жидких сред, так как ион Na является основным осмотическим фактором внеклеточной среды.

Осморецепторы увеличивают импульсацию при увеличении осмотического давления интерстициальной жидкости и плазмы крови. Особенно важное значение в рецепции концентрации Na (а значит и величины осмотического давления) играют нейроны гипоталамуса, расположенные в антеровентральной области третьего желудочка и выполняющие роль осморорецепторов (осмосенсоры). При нарастании концентрации Na в омывающей их жидкости, а значит и увеличении Osm и относительной дегидратации организма, они изменяют свой объем (сморщивание), возбуждаясь при этом, посылают нервные импульсы к эффекторным нейронам.

1.2.«Обратная афферентация».

Обратная афферентация формируется возбуждением периферических и центральных осморорецепторов, а также на основе генерации волюмо- и барорецепторами при изменении степени гидратации тканей и наполнения сосудов (P гидростатическое) афферентной импульсации по блуждающим нервам.

Но кроме нервнорефлекторного пути возможен и гуморальный путь афферентации: чувствительный к концентрации рецептор на железистой клетке, продуцирующей соответствующий гормон, который регулирует объема плазмы или уровень иона в плазме крови (принцип обратной связи).

1.3.Исполнительные структуры.

Исполнительные структуры ФС включают в себя почки, легкие, ЖКТ, слюнные и потовые железы, соединительную ткань. Эти органы обеспечивают устранение отклонений содержания и распределения воды и солей в организме.

Желудочно-кишечном тракте рождаются рефлекс жажды в виде ощущения сухости во рту и глотке. Они начинаются с возбуждения рецепторов ротовой полости вследствие снижения секреции слюны в результате снижения содержания воды в протеающей через слюнные железы крови. Основным источником воды и солей является их всасывание в желудке, тонком (большая часть) и толстом кишечнике.

Всасывание воды обеспечивается механизмом пассивного осмоса: движение воды вслед за осмотически активными веществами (глюкоза, АМК, минеральные соли). Кроме этого определенную роль в процессах всасывания воды играет моторика микроворсинок (присасывающий эффект) и перистальтика кишечника (повышение внутриполостного давления). На интенсивность всасывания воды влияет уровень кровотока в сосудах органов ЖКТ. В сутки через ЖКТ проходит 10 литров воды (3-пища, 7-пищеварительные соки), из которых только 100—150 мл выделяется с калом.

Вода может не только всасываться, но и выделяться в просвет ЖКТ. Разность осмотических давлений химуса и плазмы крови создает осмотический градиент движения воды в ту или иную сторону. Кроме пассивного выхода воды из плазмы в просвет ЖКТ в качестве СГР может быть задействован механизм активного транспорта. С помощью специальных белков на апикальном участке мембраны энтероцита, перемещающих однозарядные молекулы в разных направлениях, в клетку переносятся ионы Na и Cl , а ионы H^+ и HCO_3^- из нее (обменный транспорт: обмен Na^+ на H^+ и Cl на HCO_3^-). Ионы H^+ и HCO_3^- образуются в клетке из CO_2 и воды под действием карбоангидразы. В просвете кишечника восстановленная угольная кислота вновь разлагается на воду и углекислый газ.

Всасывание Na , K — осуществляется и пассивно (концентрационный градиент), и активно за счет работы Na-H , Na-K - насосов. Всасывание Ca , Mg , Fe , — идет медленно, активный (затраты энергии) транспорт осуществляется специальными белками — переносчиками (транспортёрами). Альдостерон усиливает реабсорбцию Na и секрецию K в ЖКТ.

В почке система регуляции задержки (реабсорбции) или выведения (экскреции) воды и солей обусловлена тремя процессами:

1. *Фильтрация* — переход жидкой части крови (плазмы, кроме высокомолекулярных белков и форменных элементов) в почечные каналцы. Клубочковая фильтрация — начальный процесс образования мочи. Объем — 100 мл/мин. 20% сердечного выброса 150—180 л/сут. Движущая сила фильтрации: алгебраической сумма гидростатического и онкотического P крови в клубочковых капиллярах и Боуменовской капсуле почечных канальцев. Клубочковая фильтрация по ходу клубочкового капилляра прогрессивно убывает, так как нарастает онкотическое давление в капилляре (концентрация белка в сосуде в процессе фильтрации за счет выхода жидкости нарастает). Регулируется за счет ренин-ангиотензиновой системы повышения фильтрационного давления.

2. *Реабсорбция* — обратное вхождение из почечных канальцев профильтрованных растворенных в воде веществ (99% первичного фильтрата). Основное место реабсорбции — проксимальный извитой каналец. Далее меньше — петля Генле, дистальный извитой каналец и собирательная трубка.

Механизмы реабсорбции: пассивная и активная, но главный активный транспорт с затратами энергии (первично-активный, вторично-активный и эндоцитоз). Вода реабсорбируется пассивно за счет *осмотического градиента*, формирующегося молекулами глюкозы, АМК и ионами Na, K, Ca, Mg, Cl в почечном интерстиции. Именно через регуляцию их реабсорбции осуществляется реабсорбция воды. Кроме этого реабсорбция воды регулируется за счет АДГ. В регуляции ионной реабсорбции принимают участие:

1. Ренин-ангиотензин—альдостероновая система (падение ОЦК — падение почечного давления — секреция ренина — образование АТ11 — секреция альдостерона стимулируется внеклеточным K, АТ-11).

2. Прямое влияние АТ11 на канальцевую реабсорбцию (увеличивает канальцевую реабсорбцию Na).

3. Внутрпочечный механизм Na — уреза. Регулирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы через рецепторы плотного пятна.

4. Симпатические влияния — стимуляция приводит к задержке Na посредством: а) снижения фильтрации (почечный кровоток), б) увеличения канальцевой реабсорбции, в) активации ренин-ангиотензинной системы.

5. Предсердный Na — уретический фактор: при гиперволемии увеличивает экскрецию Na и воды посредством увеличения клубочковой фильтрации и уменьшения реабсорбции Na в собирательных трубках.

6. Физические силы: а) гидростатическое б) онкотическое давление в сосудах и интерстиции

3. *Секреция* — пассивный (обратная диффузия) и активный избирательный транспорт веществ из межканальцевого почечного пространства в мочу. Активно секретируются в основном органические анионы и катионы, а вода идет за ними пассивно по осмотическому градиенту.

Механизм секреции: секретиремое вещество покидает кровь по градиенту концентрации и идет в почечный интерстиций. Отсюда оно реабсорбируется в клетки почечного эпителия активными транспортерами их базолатеральной мембраны, а в дальнейшем по градиенту концентрации выходит из клеток в просвет почечных канальцев.

Главным регулируемым процессом является *реабсорбция*.

Реабсорбция глюкозы и АМК осуществляется через вторично-активный транспорт (как и в кишечнике). На апикальной мембране молекула +переносчик=комплекс + Na, который по градиенту концентраций вносит комплекс внутрь клетки (у каждой АМК свой переносчик). Далее распад комплекса, переносчик на свое место, Na — насосом из клетки, а глюкоза — по градиенту концентраций на базолатеральной мембране из клетки путем облегченной диффузии (в комплексе с переносчиком). Мощность реабсорбции 375 мг в мин., если глюкозы в крови больше (гипергликемия) или мощность реабсорбции упадет (дефицит энергии, повреждение переносчика падение Na градиента) она появится в моче.

Реабсорбция белка — активно через пиноцитоз (эндоцитоз) эпителия почечного канальца (захват молекулы — везикула — лизосомальный гидролиз — АМК — выход в интерстиций — выход в кровь). Мощность этого механизма — до 30 мг белок в мин. При его повышенной фильтрации — белок в моче (протеинурия).

Реабсорбция мочевины осуществляется при прохождении мочевины по проксимальному канальцу (не очень плотные межэпителиальные контакты) ее относительная концентрация возрастает, за счет всасывания других веществ и воды. Вследствие этого появляется концентрационный градиент, который определяет движение мочевины через почечный эпителий обратно в кровь. Но этот градиент не велик, поэтому лишь малая ее часть реабсорбируется в этой части нефрона. Большая ее часть достигает собирательной трубки. Здесь процессы концентрации мочи (всасывание воды) формируют мощный концентрационный градиент мочевины. Она устремляется в интерстиций (хотя часть ее уходит с мочой), создавая собой 50% осмотического интерстициального давления, которое в свою очередь активизирует реабсорбцию воды. Но с другой стороны, за счет близкого

расположения здесь петли Генле, часть мочевины опять таки по концентрационному градиенту возвращается в первичную мочу в через почечный эпителий восходящего колена петли. (внутрипочечный оборот мочевины).

Реабсорбция бикарбоната (основной компонент бикарбонатного буфера крови) осуществляется через секрецию эпителиальной клеткой иона водорода, который вытесняет Na из бикарбоната, который в последующем входит в клетку в обмен на ион H. Образовавшаяся в канальце под действием карбоангидразы, локализованной на апикальной мембране клетки почечного эпителия угольная кислота диссоциирует с образованием воды и CO₂ (апикальная мембрана непроницаема для HCO₃, но высокопроницаема для растворенных газов).

CO₂ возвращается внутрь клетки, где в совокупности с внутриклеточной водой и CO₂ (продукты метаболизма) под влиянием внутриклеточной карбоангидразы образует угольную кислоту, которая диссоциирует, но на ион водорода и анион HCO₃. Ион H выводится из клетки в обмен на Na в просвет канальца, где опять вытесняет Na из бикарбоната, а анион HCO₃ выводится в интерстиций (кровь) через базолатеральную мембрану по электрохимическому градиенту. Весь цикл повторяется снова, до тех пор пока, весь бикарбонат не будет удален из первичной мочи. С помощью реабсорбции бикарбоната поддерживается кислотно-щелочное равновесие плазмы крови.

Реабсорбция K осуществляется в проксимальном (90%) и дистальном (10%) канальцах за счет работы K-насоса апикальной мембраны почечной эпителиальной клетки. Альдостерон снижает (активация Na-K насоса на базальной мембране —рост внутриклеточного K градиента его выхода из клетки), а инсулин увеличивает реабсорбцию K.

Реабсорбция Ca, Mg, PO₄ осуществляется, в основном, за счет движения растворенных веществ вместе с растворителем (водой) в проксимальном (65%), дистальном (11%) канальцах, а также в петле Генле (23%). Реабсорбция Ca стимулируется паратгормоном, а тормозится кальцитонином.

Реабсорбция Na основной части (65%) происходит в проксимальном канальце, 25% — в восходящем колене петли Генле, 9% -дистальном канальце, 1% -в собирательной трубке.

Пассивный транспорт Na через апикальную мембрану в интерстиций обеспечивается электрохимическим градиентом, создаваемым пассивной реабсорбцией аниона Cl из канальцев в клетку (накопление отрицательных анионов Cl в клетке). Кроме этого, он может выходить вместе с водой через

межэпителиальные промежутки поконцентрационному градиенту.

Три механизма активного транспорта Na:

1. Na-K насос (базальная мембрана) — выводит Na из клетки в обмен (секрецию) K, создает концентрационный градиент движения Na (как правило, с глюкозой и АМК) внутрь клетки. Главным регулятором реабсорбция ионов является альдостерон. Альдостерон — стероидный гормон, взаимодействуя с рецепторами ядра клеток почечного эпителия собирательных трубок почечного нефрона, стимулирует ДНК-зависимый синтез информационной, транспортной и рибосомальной РНК, которые запускают синтез на рибосомах нового белка: натриевых каналов. Встраиваясь в дальнейшем в клеточную мембрану канальцевых клеток они повышают, с одной стороны, мощность Na — K-насоса базальной мембраны (увеличение концентрационного градиента для Na), с другой реабсорбцию Na из канальцев в клетку по концентрационному градиенту в обмен на K, который секретруется в просвет канальцев. Другим регулятором реабсорбции, в частности, Na является Na-уретический пептид, который угнетает работу Na-K-насоса.

2. Na — насос (базальная мембрана) изолировано вне зависимости от ионов H или K выводит Na из клетки в интерстиций.

3. Na- H- насос (апикальная мембрана) работает по принципу активного выноса из клетки избыточного количества ионов H в результате чего (в обмен) в клетку входит Na.

Натрий кроме транспортной функции (глюкоза, АМК), принимает активное участие в создании осмотического давления в интерстиции мозгового почки слоя, что обуславливает концентрацию мочи через реабсорбцию воды из почечных канальцев.

Реабсорбция воды осуществляется пассивно за счет осмотического давления, формирующегося молекулами глюкозы, АМК, белка, ионов Na, K, Ca, Cl в почечном интерстиции. Основная часть воды реабсорбируется в проксимальном канальце, нисходящем колене петли Генле. Много воды реабсорбируется в собирательных трубках.

В реабсорбции воды кроме осмотического давления имеет значение гормон АДГ. Он регулирует транспорт воды независимо от других ионов. Часть воды реабсорбируется в дистальном извитом канальце и собирательных трубках, которые непроницаемы для воды в отсутствие АДГ. АДГ через взаимодействие с рецепторами эпителия собирательных трубок запускает синтез специального клеточного белка аквапорина 2 (апикальная мембрана) и аквапорина 4 (базолатеральная мембрана), встраивание которых соответственно в апикальную и базолатеральную

мембраны клетки увеличивает ее проницаемость для воды. Вода перемещается из канальца в интерстиций по осмотическому градиенту. Кроме этого, АДГ, стимулируя внутриклеточную аденилатциклазу, катализирующую превращение АТФ в цАМФ, через систему структурных внутриклеточных белков запускает синтез гиалуронидазы. Гиалуронидаза — фермент, деполаризующий (разжижающий) гиалуроновую кислоту соединительной ткани, в результате чего увеличивается проницаемость для воды межклеточных промежутков стенки канальца и она по осмотическому градиенту возвращается в интерстиций. Через управляемую реабсорбцию воды в организме осуществляется регулирование осмотического давления плазмы крови посредством специальной системы.

Поворотной -противоточно- множительная система разведения или концентрирования мочи. Она локализована в петле Генле и собирательных трубках.

1. В нисходящем колене петли из первичной мочи за счет осмотического давления интерстиция выходит вода (проницаемость для Na, Cl и мочевины низкая, но значительная для воды). По мере ее выхода, концентрация осмотически активных веществ в первичной моче будет возрастать (растет осмотическое давление) и к вершине петли достигнет своего максимума (1200мосмоль).

2. В тонком сегменте восходящего колена петли (эпителий непроницаем для воды, но проницаем для ионов) ионы Na Cl и мочевины по концентрационному градиенту выходят в интерстиций. В нисходящем колене и в тонком сегменте восходящего колена петли нет активных транспортных механизмов ионов (плоский ороговевший эпителий содержит мало митохондрий и преобладает анаэробный обмен).

3. В толстом сегменте восходящего колена (призматический эпителий) и дистальном извитом канальце уже имеются активные транспортеры для ионов Na, K и Cl. Здесь и происходит активная реабсорбция ионов. По мере прохождения первичной мочи по восходящему колону петли Генле и дистальному извитому канальцу она будет терять свое осмотическое давление и в конце осмолярность может стать даже ниже исходной.

4. В собирательной трубке за счет ее проницаемости в присутствии АДГ для воды (но не Na и Cl) вода будет покидать просвет трубки (осмотическое P интерстиция) и концентрация мочи будет возрастать.

Таким образом, за счет параллельного расположения восходящего и нисходящего колена петли Генле и собирательных трубок, а также за счет их избирательной проницаемости создается градиент движения

в интерстиций двух встречных (противоток) потоков: воды (нисходящее колено и собирательная трубка — одно направление) и ионов (восходящее колено и извитой дистальный каналец — встречное направление). Кроме того, этим же механизмом создается концентрационный осмотический градиент от коры к мозговому слою (в мозговом интерстиции с глубиной нарастает солевая концентрирация).

Параллельное расположение капилляров мозгового слоя (прямые сосуды), колен петли Генле и собирательных трубок позволяет повторять (множить) в кровяных сосудах (стенка капилляра проницаема для воды и ионов) концентрационное содержание интерстиция почки. Но в тоже время в работе концентрационного механизма важная роль принадлежит и самому мозговому кровотоку: вымывание осмотически активных веществ из интерстиция снижает способность почки концентрировать мочу. При повышении системного АД диурез растет.

Таким образом, посредством активного регулирования солевой концентрации интерстиция (реабсорбция воды и солей) регулируется водно-солевое содержание крови и ее осмотическое давление..

Легкие могут с помощью внешнего дыхания выводить до 300 мл. воды сутки. Испаряющаяся на слизистых дыхательных путей вода в виде пара выводится легкими при дыхательной экскурсии. Парциальное давление водяного пара при T-37 C. равно 47 мм. рт. ст. Количество выводимой с помощью легочной вентиляции из организма воды зависит как от ее содержания в организме (секреция слизистых), так и от интенсивности воздухообмена, вследствие повышения ее испарения при этом. Близость и сопряженность дыхательного и сосудодвигательного центра во многом определяют сочетанность реакций системы внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы. При увеличении ОЦК, АД могут наблюдаться изменение интенсивности легочной вентиляции.

Потовые железы могут выводить до 600 мл воды ежедневно. Процесс повышенного потоотделения запускается нейронами передней гипоталамо\преоптической области, ответственные за термо- и осморцепцию и реализуется через ВНС посредством симпатической стимуляции потовых желез кожи. В норме потоотделение реализуется за счет симпатических нейронов потоотделения, расположенных в боковых рогах спинного мозга (Th2-L2). Постганглионарные нейроны локализуются в симпатических ганглиях. Постганглионарные волокна, идущие к потовым железам являются холинэргическими. Поэтому и норадренергическая (адреналин и норадреналин), и холинэргическая (АХ) стимуляция приводят к усилению потоотделения. Этому также способствует увеличение

кровотока в коже. Секреторные клетки потовых желез секретируют в просвет железы жидкость сходную по составу с плазмой крови (за исключением белков). Но при прохождении первичного секрета по протоку ионы Na и Cl активно реабсорбируются, это, в свою очередь, обуславливает абсорбцию воды. Абсорбция воды обуславливает высокую концентрацию в поте молочной и мочевой кислоты, мочевины и ионов K. Активность процесса реабсорбции обусловлена скоростью образования и прохождения секрета по протокам. При обильном потоотделении в нем может оставаться до половины всех ионов. Повышение осмотического давления в поте обеспечивает торможение реабсорбции воды. При обильном потообразовании может выводиться до десятков литров воды. Но если обильное потоотделение происходит длительное время, то наблюдается повышенная секреция альдостерона, который действуя на эпителий протоков потовых желез (по почечному механизму), ускоряет реабсорбцию Na, что можно рассматривать как СГР.

Соединительная ткань за счет конформационных свойств их молекул находящихся между коллагеновыми волокнами протеингликанов и гликопротеинов, обладает способностью удерживать молекулы воды, определяя тем самым, в какой то степени, процессы гидратации в организме. Поступающая в организм вода пропорционально распределяясь между тканевой жидкостью и плазмой крови, может активно связываться и накапливаться в соединительной ткани, поступая в нее из окологлобального пространства. Глюкозамингликаны (гиалуроновая кислота) образуют, взаимодействуя с водой, слабый гель. Именно за счет этого большое количество воды может удерживаться в организме. Процессы гидратации и дегидратации соединительной ткани регулируются гормонами — глюкокортикоиды (кортизон), БАВ — простагландины, витамины (вит. С). В процессе гидратации соединительной ткани участвуют и ферменты, среди которых наиболее активна гиалуронидаза, гидролизующая b-связи гиалуроновой кислоты. В следствие этого вода из межклеточного пространства устремляется в соединительную ткань, где и накапливается

1.4. «Центральная архитектура».

Центральная архитектура ФС представлена, прежде всего, гипоталамическими нейронами, реагирующими на изменение концентрации того или иного иона, степени гидратации организма и осмотического давления. Ими и формируется регуляторный сигнал к исполнительным структурам, изменяющим ионную концентрацию (осмотическое давление) и водное содержание организма. Именно они

посылают нервные импульсы к секретирующим АДГ гигантоклеточными нейронам супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса, в которых начинается активный синтез и разрушение накопленных внутриклеточных гранул с АДГ. От этих ядер в ножку гипофиза отходят отростки, оканчивающиеся в нейрогипофизе. По ним осуществляется его транспорт по нервным окончаниям в нейрогипофиз, где АДГ накапливается и откуда, в последующем, выделяется в кровь.

Кроме этого, центральная архитектура данной ФС включает в себя сердечно-сосудистые центры гипоталамуса и ствола мозга. Последние, интегрируя сигналы рецепторов низкого и высокого давления: а) активируют или тормозят через почечные симпатические нервы ренин-ангиотензинную систему, б) вызывают торможение или стимуляцию секреции АДГ (волюморегуляция), в) тормозят или стимулируют работу сердца.

Другим звеном центральной архитектуры являются нейроны питьевого центра (центр жажды и питья), расположенного в передних отделах гипоталамуса, активация которых стимулирует поиск и прием воды.

Органы эндокринной регуляции также можно отнести к центральной архитектонике ФС

1. *Гипофиз*—прежде всего, нейрогипофиз (АДГ), аденогипофиз — АКТГ может стимулировать выделение альдостерона, СТГ косвенно регулирует кальцевый обмен.

2. *Юкстагломерулярный аппарат почки* — рецепторные клетки приносящих артериол почечного клубочка, вырабатывающие ренин—фермент, расщепляющий циркулирующий в крови ангиотензиноген (не активный полипептид, синтезируемый в печени) на ангиотензин 1. От него, в свою очередь, ангиотензин-превращающий фермент (синтезируется эндотелиальными клетками легких и почек) отщепляет 2 АМК, образуя ангиотензин 11 (АТ11). Сам по себе ренин, ангиотензин 1 и ангиотензин-превращающий фермент биологически не активны, активным агентом является ангиотензин 11 —мощный вазоконстриктор, стимулирующий выделение альдостерона и канальцевую реабсорбцию Na. Ренин-ангитензинная система может быть активирована, не только посредством внутрпочечной рецепции, но и через центральную симпатическую стимуляцию юкстагломерулярного аппарата почечными симпатическими нервами. В свою очередь, АТ11, являясь мощным вазоконстриктором, вызывает повышение периферического сопротивления сосудов и АД, чем может стимулировать рецепторы высокого и низкого

давления.

3. *Кору надпочечников* (клубочковая зона), продуцирующую минералокортикоиды. Основным представителем является альдостерон, который повышает уровень реабсорбции Na и секреции K почечным эпителием дистального извитого канальца почечного нефрона. Первичная регуляция синтеза альдостерона осуществляется множеством стимулирующих и подавляющих веществ, из которых можно выделить главных три:

А) ангиотензин II образовавшийся в результате активации ренин-ангиотензинной системы, связывается с рецепторами клеток клубочковой зоны надпочечников, которые через гуанозинсвязывающий белок активируют внутриклеточную фосфолипазу C. Та, в свою очередь, запускают выработку вторичных посредников диацилглицерола и фосфоинозитола, которые активируют группы внутриклеточных ферментов отвечающих за синтез альдостерона.

Б) АКТГ может стимулировать выделение альдостерона, но гораздо слабее, чем АТII.

В) Прямое влияние на клетки клубочковой зоны концентрации ионов Na и в большей степени ионов K.

Ингибируют секрецию альдостерона повышенное содержание ионов Na в плазме крови, предсердный натрийуретический пептид, который сам по себе снижает реабсорбцию Na и блокирует продукцию альдостерона и механизм его действия.

4. *Поджелудочную железу*, играющую ведущую роль в распределении K между клетками и интерстицием играет инсулин, который обуславливает поступление K в клетки. Инсулин и адреналин активируют мембранный насос Na/K — АТФ-азу. Адреналин активирует b-адренорецепторы клеток и запуск внутриклеточного аденилатциклазного каскада. Инсулин косвенно регулирует реабсорбцию Ca.

5. *Щитовидную и паращитовидную железы* -паратгормон увеличивает реабсорбцию кальция в почках и высвобождение его из костей. Кроме того, паратгормон способствует образованию активного метаболита витамина D — кальцитриола, который контролирует всасывание кальция в начальном отделе тонкой кишки. Метаболизм кальция также регулируют тиреокальцитонин (снижает реабсорбцию) и косвенно тиронин. Обмен кальция тесно связан с обменом фосфора (обратно-пропорционально: гиперкальцемия-гипофосфатэмия и наоборот).

1.5. Полезный приспособительный результат.

Полезный приспособительный результат функциональной системы обеспечения водно-солевого гомеостаза: поддержание оптимального

и стабильного ионного состава и объема жидкости в организме в целом, а также оптимального их распределения в различных его отделах.

Обеспечение баланса и оптимального соотношения количества ионов и воды в жидких средах организма (ВнКЖ и ВКЖ) является полезным приспособительным результатом данной функциональной системы.

Функциональные показатели ФС.

1. *ОСВ* (общее содержание воды): норма (в зависимости от возраста) — 44 -80% от общей массы тела.

2. *ВКЖ* (внутриклеточная жидкость): норма —30—35% от массы тела (25 л).

3. *ВнКЖ* (внеклеточная жидкость): норма—20—24% от массы тела (17л). включает в себя воду: а) плазмы крови 3,5—5% от массы тела (3,5л.), б) интерстиция-15-18% от массы тела (12,5л.), в) трансцеллюлярных жидкостей (пищеварительные соки, синовиальная, суставная, спинномозговая) —1,0—1,5% от массы тела.

4. *Р гидростатическое* (давление гидростатическое ткани и плазмы крови) —

5. *Р осмотическое* (онкотическое давление ткани и плазмы крови) — 25—28 мм. рт. ст.

6. *Осмолярность* — количество растворенных осмотически активных частиц (не способна проходить через мембрану) в биологической жидкости (не зависимо от величины их заряда, массы и химического состава) Миллиосмоль (единица измерения) — которая после растворения не диссоциирует на более мелкие части (мочевина, глюкоза инулин).

7. *Онкотическое* давление (осмос, обусловленный белками)

8. *Молярный и ионный состав* (плазма, ВКЖ, ВнКЖ): а) катионы (Na, K, Ca, Mg), б) анионы (Cl, HCO₃, HPO₄, SO₄, органические анионы, белки)

Схема работы ФС может быть представлена следующим образом: а) всасывание воды и солей в ЖКТ, б) водно-солевой обмен в тканях, в) выведение воды и электролитов почками, легкими, ЖКТ, потовыми железами. Если баланс водно-элетролитный не равен нулю, то организм находится в состоянии изо-, гипер- или гипоосмолярной дегидратации (потеря воды) или гипергидратации (задержка воды). Регуляция баланса воды осуществляется по принципу обратной связи. Водный—солевой баланс складывается из трех процессов: а) поступление воды и солей с пищей и питьем, б) образование воды и солей (ионов) в процессе метаболизма (эндогенная вода), в) выделение воды и солей почками, ЖКТ, респираторной системой, слизистыми и потовыми железами. Изменения водно-солевого баланса обозначается как положительный (накопление

воды и солей) или отрицательный (дефицит воды и солей) баланс. При различных возмущающих воздействиях (уровень физической активности, характер питания, температура окружающей среды) отдельные показатели могут изменяться, но в целом баланс благодаря КПР сохраняется.

2. Системные компенсаторно-приспособительные реакции.

Избыточное содержание воды (гипергидратация) или ее недостаток (гипогидратация) может наблюдаться на фоне неизменной осмолярности (изоосмолярность) или сочетаться с изменениями осмолярности (гипер-, гипоосмолярность). В зависимости от сочетания того или иного могут развиваться те или иные КПР.

Гипогидратация. Для всех ее видов характерен отрицательный водный баланс. Причинами гипогидратации могут быть: а) недостаток поступления (водное голодание, повреждение нейронов центра жажды, ЖКТ расстройства-нарушение глотания ит. д.), б) повышенная потеря воды (ЖКТ — рвота, поносы, свищи, кровопотеря, потоотделение, полиурия, лимфопотеря-ожоги), в) снижение продукции АДГ и альдостерона.

В зависимости от осмолярности внеклеточной жидкости выделяют три варианта гипогидратации: а) гипоосмолярная гипогидратация (преобладает потеря солей по сравнению с потерями воды), б) гиперосмолярная гипогидратация (преобладает потеря жидкости), в) изоосмолярная гипогидратация (пропорциональное уменьшение и воды, и солей).

При гипогидратации наблюдаются следующие КПР:

1. Активация нейронов центра жажды гипоталамуса приводит к усилению секреции нейронами супраоптических и паравентрикулярных ядер АДГ и усилению его выделения нейрогипофизом, что сопровождается уменьшением диуреза и повышением сосудистого тонуса.

2. Активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон увеличивает почечную реабсорбцию Na и приводит к задержке электролитов и воды в организме.

3. Снижается секреция предсердного натрийуретического пептида, который сам по себе снижает реабсорбцию Na и блокирует продукцию альдостерона.

4. Тормозится секреция почечных простагландинов, которые снижают почечную реабсорбцию натрия.

Надо сказать, что комбинация этих механизмов их выраженность

зависят от осмоляльности плазмы крови. Например, ощущение жажды формируется не только при абсолютной гипогидратации, но и при относительной. Так, гипернатриемия (гиперосмоляльность) стимулирует возбуждение гипоталамических осмосенсоров и нейронов центра жажды. С другой стороны, уменьшение уровня АТ11в плазме крови непосредственно стимулирует нейроны гипоталамического центра жажды. Надо особо отметить, что регуляция осмотического давления для ФС водно-солевого гомеостаза является приоритетной. Так, для стимуляции центра жажды и выброса АДГ достаточно повысить осмолярность на 2%, стимуляция этих же реакций достигается только при уменьшении объема на 6%.

Гипергидратация. Для гипергидратации характерен положительный водный баланс (преобладает поступление воды над выведением). В зависимости от осмоляльности внеклеточной жидкости различают: а) гипоосмоляльную гипергидратацию (увеличение ВКЖ и ВКНЖ со снижением ее осмоляльности), б) гиперосмоляльная гипергидратация (увеличение содержания жидкости в организме с повышенной осмоляльностью внеклеточной жидкости), в) изоосмоляльная гипергидратация (увеличение объема внеклеточной жидкости с нормальной осмоляльностью).

При гипергидратации наблюдаются следующие КПП:

1. Снижение синтеза и секреции АДГ сопровождается увеличением водного диуреза.

2. Торможение системы ренин-ангиотензин-альдостерон приводит к снижению фильтрации и реабсорбции Na, что, в свою очередь, приводит к нарастанию диуреза и снижению гипергидратации. Напрямую ингибируют секрецию альдостерона также повышенное содержание ионов Na в плазме крови.

3. Активация секреции предсердного натрийуретического пептида, который сам по себе снижает реабсорбцию Na и блокирует продукцию альдостерона.

4. Стимуляция секреции почечных простагландинов, которые снижают почечную реабсорбцию натрия.

Степень выраженности и сочетанность этих механизмов зависит от того или иного варианта гипергидратации. Так, увеличенный объем плазмы (гипергидратация) и низкое $P_{осм}$ будет сопровождаться возбуждением, в первую очередь, волюморцепторов. Нарастание тормозной импульсации с них, приведет к снижению синтеза и выделению АДГ нейрогипофизом, активации секреции предсердного натрийуретического

пептида торможению и торможению ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Но в тоже время, возбуждение осморецепторов (центральных осмосенсоров) приведет повышению реабсорбции ионов Na через прямую стимуляцию секреции альдостерона, что, соответственно к задержке жидкости в организме.

Соответственно, увеличение объема плазмы (гипергидратация) на фоне повышенного $P_{осм}$ выводит на первый план задачу нормализации осмотического давления. Возбуждение осморецепторов и, в первую очередь, гипоталамических осмосенсоров приводит к торможению системы ренин-ангиотензин-альдостерон, что приводит к снижению секреции альдостерона и уменьшению реабсорбции Na и, как следствие, нарастанию диуреза. Поэтому в этих условиях снижение реабсорбции ионов натрия и на фоне этого увеличение экскреции воды будет ведущим компенсаторно-приспособительным механизмом. Снижение растяжения волюморецепторов снимает тормозной контроль за синтезом и выделением АДГ (тормозная нероэндокринная дуга).

4. Основные патологические состояния и саногенетические реакции.

Организм не всегда способен с помощью компенсаторно-приспособительных механизмов сохранить водно-солевой гомеостаз. При их недостаточности могут наблюдаться повреждения, сопровождающиеся патологическими феноменами.

Изоосмолярная дегидратация сопровождается:

1. Уменьшением ОЦК которое приведет к: а) снижению МОК и УО, б) нарушению центральной гемодинамики, в) органно-тканевой микроциркуляции.

2. Нарушением реологических и физико-химических свойств крови (увеличение вязкости крови; нарушение КОС- негазовый выделительный алкалоз при желудочной рвоте, негазовый выделительный ацидоз при поносах).

3. Гипоксией: а) циркуляторной (снижение МОК и УО); б) гемической (изменение свойств крови); в) тканевой (нарушение микроциркуляции и трансмембранного транспорта).

4. Снижением секреции всех видов секретов (слюна, пищеварительные соки, потоотделение, гуморальные регулятор, БАВ).

Гипоосмолярная дегидратация сопровождается всеми патологическими феноменами, характерными для изоосмотической дегидратации, но относительное повышение внутриклеточного $P_{осм}$ приведет к увеличению ВнКЖ (клеточная гипергидратация) и может

развиваться внутриклеточный отек, с нарушением трансмембранного транспорта и клеточного метаболизма. Кроме этого, отмечается нарушение структуры мягких тканей (потеря тургора, эластичности), вследствие уменьшения объема межклеточной и увеличение объема внутриклеточной жидкости, а также снижения перфузионного и гемодинамического давления в артериолах и прекапиллярах.

Гиперосмолярная дегидратация сопровождается теми же патологическими явлениями, что и гипоосмолярная гипогидратация, но на фоне гипогидратации клеток (уменьшение ВнКЖ) и интерстиция, так как жидкость из клеток и межклеточного пространства пойдет в гиперосмолярную плазму крови. Последнее обстоятельство приведет к серьезному нарушению клеточного метаболизма

Саногенетические реакции, возникающие при этих состояниях являются, в какой-то мере, продолжением КПР и в основном будут похожи между собой:

1. Использование мобильной жидкости внеклеточного водного сектора (вода плазмы, интерстициальная жидкость), позже используются мобильные водные резервы внутриклеточного сектора с перераспределением воды из внутри- и межклеточных объемов в пользу внутрисосудистого объема, а также перераспределение крови к жизненно важным органам (сердце, мозг, печень) за счет значительного снижения кровоснабжения почек и скелетной мускулатуры.

2. Жажда, меняющая пищевое поведение человека. Она обусловлена изменением состояния центра в гипоталамусе, представляющего собой нейроны, чувствительные к ангиотензину-II, в меньшей степени к ангиотензину-III (эти вещества активируют центр жажды), к атриопептину — предсердному натрийуретическому фактору (он снижает активность центра жажды) и воздействием образующегося при этом ангиотензина-II на центр жажды (**гиповолемическая жажда**).

3. Стимуляция жирового обмена для резкого повышения образования эндогенной (метаболической) воды в процессе обмена в 2—3 раза (в норме составляет 8—10% суточной потребности воды организма — 120—250 мл).

4. Прекращение диуреза, потоотделения, всех видов секреции, резкое уменьшение глубины дыхания.

5. Для купирования нарушений КОС активация всех буферных систем крови и использование в качестве буфера внутриклеточных буферных свойств.

6. Существенное торможение всех видов обмена (анаболическая фаза) с активацией катаболического энергетического использования белков для

купирования гипоксии.

Следует лишь только отметить, что при гиперосмоляльной дегидратации жажда, будет обусловлена возрастанием осмотической концентрации внеклеточной жидкости и раздражением осморцепторов гипоталамуса (*гиперосмотическая жажда*), а саногенетические реакции будут в основном клеточного уровня (см. ФС клеточного уровня).

Изоосмоляльная гипергидратация сопровождается:

1. Увеличение ОЦК (олигоцитемическая гиперволемиа) приводит к: а) увеличению АД, МОК и УО, с последующим ослаблением сердечной деятельности.

2. Полиурия за счет увеличения фильтрационного почечного давления, протеинурия.

3. Межклеточный отек

4. Гипоксия

5. Нервно-психические расстройства

Гипоосмоляльная гипергидратация сопровождается всеми патологическими феноменами, характерными для изоосмоляльной гипергидратации, но на фоне клеточной гипергидратации с последующим повреждением и разрушением клеток за счет вхождения по осмотическому градиенту больших количеств воды, например, гемолиз эритроцитов. При этом может наблюдаться интоксикация организма метаболитами разрушенных клеток (ионы, активные ферменты и т. д.).

Гиперосмоляльная гипергидратация сопровождается всеми патологическими феноменами, характерными для изоосмоляльной гипергидратации:

1. Увеличение ОЦК: увеличение АД, МОК и УО, сменяющееся сердечной недостаточностью

2. Повышение объема межклеточной жидкости (гиперволемиа), гиперосмия

3. Клеточная гипогидратация

4. Отек интерстиция в связи с сердечной недостаточностью.

Основным патологическим феноменом при различных формах нарушения водно-солевого баланса являются отеки.

Отек — форма нарушения водного баланса, характеризующаяся накоплением избытка жидкости в клетке, межклеточном пространстве или полостях тела.

По первичному механизму развития выделяют:

1. Гидродинамический (гемодинамический, гидростатический, механгический) отек — повышение ОЦК (гипергидратация) — повышение

гидростатического давления плазмы — фильтрация воды в интерстиций и торможение резорбции интерстициальной жидкости в посткапиллярах и венах.

2. Осмотический отек — повышение $\Pi_{\text{осм}}$ интерстиция (выход осмотически активных веществ из клеток и плазмы крови, повышенная задержка осмотических веществ или их образование в ткани) или снижение $\Pi_{\text{осм}}$ плазмы крови (гиперпродукция АДГ, введение гипоосмолярных растворов). В результате осмотического градиента — накопление жидкости в интерстиции..

3. Онкотический отек — снижение онкотического давления плазмы крови: а) гипопроотеинемия в результате гиперпротеинурии при нефротическом синдроме, ожогах, б) недостаток поступления белков, в) снижение синтеза альбуминов в печени, или повышение онкотического давления в интерстиции: а) выход белков из плазмы крови в интерстиций (повышение проницаемости сосудистой стенки), б) выход белков в интерстиций из разрушенных клеток, в) увеличение гидрофильности соединительной ткани межклеточного пространства.

4. Мембраногенный отек — повышение проницаемости сосудистой стенки: а) активация гидролитических ферментов в стенке и прилегающих к ней тканях, перерастяжение стенки сосудов (гипергидратация) и клеточных мембран: а) повреждение мембраны клетки (гипергидратация).

В клинической практике наблюдаются отеки, имеющие, как правило, несколько патогенетических механизмов. В связи с этим в патогенезе каждого отека выделяют первичный (инициальный) патогенетический фактор и вторичный, включающийся в процессе развития отека.

Выделяют также отеки при сердечной (повышение венозного давления в связи со снижением сократительной функции сердца) и почечной (повышение проницаемости почечных мембран для белка и снижение онкотического Π плазмы крови) недостаточности.

Саногенетические реакции, возникающие при этих состояниях в основном будут похожи:

Прежде всего, следует сказать о ряде саногенетических свойств отеков:

1. Уменьшение содержания в крови веществ, проявляющих на данный момент свои патогенные свойства (избыточные продукты нормального и нарушенного метаболизма, избыток воды, ионов, других осмоактивных веществ, токсинов).

2. Снижение концентрации в отечной жидкости повреждающих

веществ (разбавление токсинов).

3.Предотвращение распространения по организму повреждающих агентов, засчет отграничения зоны поражения (затруднения оттока из очага через сдавление лимфатических и венозных сосудов).

Но сами отеки индуцируют ряд саногенетических феноменов: резко увеличивается лимфоотток и активнее вымываются мелкодисперсные белки из межтканевой жидкости, что снижает ее коллоидно-осмотическое давление в зоне отека.

В организме могут развиваться и другие саногенетические реакции. При недостатке энергии — недостаток реабсорбции — полиурия (вещество с водой).

ГЛАВА 7. Функциональная система белкового, углеводного, липидного гомеостаза: структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и саногенез системы

Для поддержания процессов жизнедеятельности, обеспечения пластических и энергетических потребностей организма требуется постоянно идущий обмен веществ и энергии между организмом и окружающей средой. Обмен веществ — это комплекс физических, химических и физиологических процессов превращения веществ и энергии в организме в виде двух больших совокупностей:

1. Катаболизм — процессы расщепления поступивших веществ и ранее образованных энергопотенцирующих соединений с образованием или предшественников биосинтеза (строительных материалов) или конечных продуктов распада.

2. Анаболизм — процессы биосинтеза необходимых метаболических веществ, морфологических компонентов клетки и энергетических субстратов.

Обеспечение процессов жизнедеятельности осуществляется в ходе катоболического и анаболического превращения белков, жиров и углеводов, поступающих в организм. Взаимосвязь и баланс этих двух процессов основана на единстве биохимических превращений, обеспечивающих энергией все процессы жизнедеятельности.

Потребность организма в белках, жирах и углеводах будет определяться их потреблением в процессе поддержания его энергетического баланса, а также потерей структурных белков, липидов и углеводов в процессе жизнедеятельности организма. Потребность эта индивидуальна и зависит от возраста, пола, антропометрических характеристик, состояния здоровья и интенсивности жизнедеятельности. Необходимость мобильного изменения энергозатрат и интенсивности пластических процессов требует постоянного регулирования взаимосвязанного обмена белков, жиров, углеводов и энергии, исходя из метаболических потребностей клетки, ткани, органа и целостного

организма. Несмотря на то, что функциональные системы метаболизма белков, жиров и углеводов имеют все признаки самостоятельности, строго обособленного и независимого эндогенного или экзогенного обмена белков, жиров или углеводов друг от друга в организме не существует.

I. ПОДСИСТЕМА ОБМЕНА БЕЛКОВ

1. Морфофункциональное строение и основные функции.

Белки занимают ведущее место среди органических элементов, на их долю приходится более 50% сухой массы клетки. Они выполняют ряд важнейших биологических функций. находятся в состоянии непрерывного обмена и обновления. Вся совокупность обмена веществ в организме (дыхание, пищеварение, выделение) обеспечивается деятельностью ферментов, которые являются белками. Все двигательные функции организма обеспечиваются взаимодействием сократительных белков — актина и миозина. Животные могут усваивать азот только в составе аминокислот (АМК), поступающих в организм в составе белков. Из АМК в организме образуются свойственные ему белковые молекулы. Часть использованного белка может выводиться из организма, так как в организме нет специальных механизмов запасаения избытка белка. Белки используются в организме, в первую очередь, для пластических (строительных) нужд, но могут использоваться в экстремальных условиях и как субстраты для получения энергии. Таким образом, белковые комплексы выполняют в организме функцию: а) транспортную (белки крови), б) информационную (гормоны, БАВ), в) рецепторную, г) каталитическую (ферменты), д) структурную, е) иммунную и т. д.

Белковый обмен отличается высокой интенсивностью. Он включает в себя два противоположно направленных процесса: распад белковых молекул и синтез специфических молекул. Азотистый баланс. Это соотношение количества азота, поступившего в организм с пищей и выделенного из него. Так как основным источником азота в организме является белок, то по азотистому балансу можно судить о соотношении количества поступившего и разрушенного в организме белка. Количество азота, поступившего с пищей, всегда больше количества усвоенного азота, так как часть его теряется с калом.

Пищевая потребность белка будет определяться, прежде всего, количеством пищевого белка уравнивающего его потерю в процессе его энергетического и пластического использования (азотистый баланс). В зависимости от биологического состояния организма может преобладать та или иная сторона (рост, беременность, старческий или юный возраст).

Почти все белки организма, включая структурные белки, гемоглобин, белки плазмы и других биологических жидкостей организма постоянно обновляются, то есть подвергаются постепенному распаду и синтезу. Так белки печени обновляются на половину за 10 дней. Более медленно обновляются белки мышц, кожи и мозга. Важной особенностью белкового обмена является повторное использование (реутилизация) АМК, образовавшихся при распаде одних белков, для синтеза других, более важных для организма. Например, для синтеза абсолютно необходимых цитоплазматических белков, ферментов, гормонов и других БАВ используются строительные белки.

Синтез белка осуществляется только при наличии всех 20 АМК. Поэтому при недостатке какой-либо АМК (белковая несбалансированность или неуспеваемость ее в ЖКТ), организм компенсирует ее недостаток за счет распада собственных белков. Десять из 20 АМК не могут быть синтезированы в организме в случае их недостатка в пище. Резервными белками являются, прежде всего, белки печени и мышц (мозг и сердце исключаются). Степень усвоения белка зависит также от количественного и качественного состава углеводов и липидов, которые покрывают энергетические потребности организма, этим предотвращая использование белка на энергетические нужды. Необходимо подчеркнуть, что белковый обмен тесно интегрирован с липидным и углеводным обменом. Так, АМК аланин в результате трансаминирования обратимо превращаются в оксалоацетат и пируват, которые непосредственно включаются в углеводный обмен.

1.1.Рецепция результата.

Как и у любой ФС подсистема обмена белка основана на системе периферических хеморецепторов (внутриклеточные, мембранные клеточные, и тканевые хеморецепторы), реагирующих на концентрацию тех или иных первичных субстратов и метаболитов в клетках, интерстиции и периферической крови. По-видимому, в различных клетках существуют внутриклеточные (цитоплазматические и ядерные) рецепторы, реагирующих на концентрацию определенного вида АМК, различных пептидов и продуктов их метаболизма внутри клетки. На мембранах клеток имеются целые системы рецепторов, оценивающих белковый состав околклеточной среды вокруг себя. Эту функцию могут выполнять специализированные мембранные рецепторы распознавания, захвата и активного трансмембранного переноса АМК. Известны специальные рецепторы в печени чувствительные к концентрации тех или иных белков, АМК и их метаболитов.

Кроме периферических рецепторов в ФС имеются и центральные рецепторы — (гипоталамические) нейросенсоры. Они могут реагировать как на собственно концентрацию тех или иных веществ, в омывающей их жидкости, так и на клеточные информационные химические сигналы (клеточные метаболиты), являющиеся маркерами того или иного метаболического сдвига в клетках различных органов и тканей. Содержание белка организмом может оцениваться и по косвенным признакам, например, по изменению онкотического давления, что может восприниматься как рецепторный сигнал.

1.2. Обратная афферентация.

В качестве афферентного информационного канала используется нервнорефлекторные структуры. Возбуждение определенных хеморецепторов может трансформироваться в возбуждение определенных гипоталамических нейронов, которые изменением уровня своей импульсации могут активировать или затормозить те или иные нейроэндокринные эффекторные структуры.

Не менее важное значение имеет в организации афферентной импульсации и гуморальный фактор. Так, при метаболизме белков образуются вещества, которые могут играть роль информационных молекул, сигнализирующих гипоталамическим центрам об уровне концентрации пептидов и АМК в крови и клетках тканей. В результате этого может инициироваться возбуждение определенных гипоталамических сенсорных нейронов, формирующих мотивацию голода или насыщения в, частности, белкового.

1.3. «Исполнительные структуры».

Поддержание необходимого уровня азота в организме, прежде всего, реализуется за счет организации целенаправленной поведенческой реакции и согласованной деятельности других функциональных систем. Так как схема их использования и подключения общая для функциональных систем белкового, липидного и углеводного обмена, то во многом и исполнительные структуры используемые в их работе одни и те же. Потому они могут быть рассмотрены совместно для всех функциональных систем.

В обеспечение поступления белков задействованы органы ЖКТ, которые обеспечивают гидролиз пищевых белков и всасывание АМК и пептидов в кровь. ССС обеспечивает его доставку до клетки, где происходит синтез специфических белков, а также их производных: гликопротеидов, липопротеидов, гликолипидов. Например, в клетках печени синтезируются необходимые для транспортной и гемостатической

функции крови белки. Кроме того, ферментные системы клеток осуществляют и расщепление белков для нужд всего организма.

Органы ЖКТ. Главным источником белков для человека являются пищевые продукты животного и растительного происхождения. В разных продуктах содержится разное количество белка. Весь сложный процесс переваривания представляет собой последовательное расщепление белковой молекулы протеолитическими ферментами-протеинкиназами ЖКТ (гидролиз пептидных связей), при котором они лишаются видовой и тканевой специфичности и способны переноситься через мембрану энтероцитов в кровь. 95—97% белков всасывается в виде аминокислот.

Переваривание белка начинается в желудке в присутствии соляной кислоты комплексом пепсинов, эндопептидаз, которые гидролизуют пептидные связи ароматических АМК, расщепляя их до различного размера пептидов. К вишечнике белки подвергаются гидролизу с помощью панкреатических ферментов трипсина и химотрипсина, которые действуют на белок аналогично пепсинам. Дальнейший гидролиз пептидов до свободных АМК проходит под действием панкреатических и кишечных экзопептидаз (карбоксипептидаза, аминопептидазы, дипептидазы), которые отщепляют по одной АМК от полипептидной цепи. Кроме упомянутых экзопептидаз в кишечном протеолизе участвуют также эластаза и коллагеназа, расщепляющие соответственно эластин и коллаген. Основной гидролиз белков проходит на поверхности щеточной каймы кишки (пристеночное пищеварение), пептидазами встроенными в ее стенку. Часть образовавшихся АМК подвергается воздействию кишечной микрофлоры (гниение белков), которая располагает набором ферментов, превращающих АМК в различные продукты: фенол, индол, скатол, крезол (токсичны для организма), жирные кислоты, кетокислоты, оксикислоты, спирты, амины и др. Все эти продукты обезвреживаются печенью, связываясь с глюкуроновой и серной кислотами, с образованием не токсичных продуктов. Всасывание продуктов гидролиза белков в основном происходит в виде активного транспорта АМК в энтероциты с использованием ионов натрия.

Печень и ткани. АМК приносится кровью к тканям и органам. Альбумин и α -глобулины вырабатываются полигональными клетками печени, β - и γ -глобулины образуются в ретикулоэндотелиальной системе, в частности в купферовских клетках печени и плазматических клетках костного мозга. Печень играет важную роль в обмене белков. Наибольшее количество белка синтезируется в мышцах, однако в пересчете на 1г массы в печени их производится больше. Здесь образуются не только собственные

белки гепатоцитов, но и большое количество секретируемых белков, необходимых для нужд организма в целом, а также специфические служебные белки: белки плазмы крови, пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды, креатин, НАД, мочевиная кислота и другие. В печени протекают реакции трансаминирования (перераспределение содержания АМК). Во всех тканях доставленные АМК используются для синтеза ферментов, гормонов, антител и БАВ. Часть преобразуется в углеводы, липиды, другие АМК. Часть используется для получения энергии.

Метаболизм АМК осуществляется посредством реакции: дезаминирования, трансаминирования, биосинтеза и декарбоксилирования АМК:

1. Обратимое дезаминирование — отщепление аминогруппы NH_2 от АМК с образованием аммиака и жирных кислот, окси- и кетокислот (оксидазы АМК).

2. Обратимое трансаминирование — перенос аминогруппы от АМК на α -кетокислоту с образованием новой АМК и кетокислоты (трансаминазы АМК). Реакции трансаминирования могут проходить между любой кетокислотой и аминокислотой.

3. Биосинтез АМК (трансреаминирование) — присоединение аминогруппы (аммиака) к α -кетокислоте с образованием соответствующей АМК.

Все три процесса взаимосвязаны между собой. Так было доказано существование не прямого пути дезаминирования АМК через реакцию трансаминирования (транздеаминирование). Считается, что почти все природные АМК (за исключением метионина) в процессе своего метаболизма сначала вступают в реакцию трансаминирования с α -кетоглутаровой кислотой с образованием глутаминовой кислоты и соответствующей кетокислоты. Глутаминовая кислота подвергается дальнейшему окислительному дезаминированию (НАДФ-зависимая глутаматдегидрогеназа) с образованием опять же α -кетоглутаровой кислоты. Поскольку обе реакции являются обратимыми, то возможен и обратный синтез любой АМК. В результате восстановительного аминирования α -кетоглутаровой кислоты образуется глутаминовая кислота (НАДФ-зависимая глутаматдегидрогеназа работает в режиме синтеза). В процессе последующего ее трансаминирования с любой α -кетокислотой образуется соответствующая АМК. Биосинтез АМК возможен, если в организме имеются соответствующие α -кетокислоты. Организм человека не способен синтезировать лишь α -кетокислоты незаменимых АМК. Образовавшиеся в результате метаболизма АМК (дезаминирование

и трансаминирование) α -кетокислоты подвергаются в тканях различным превращениям: а) вновь трансаминироваться с образованием соответствующей АМК, б) вклучаться в цикл Кребса через ацетил-КоА, пируват, оксалоацетат, α -кетоглутарат и сукцинил-КоА.

Четвертым процессом метаболизма АМК является их декарбоксилирование — вычленение из карбоксильной группы аминокислоты CO_2 с образованием: а) биогенного амина (α -декарбоксилирование), б) другой АМК, например, из аспарагиновой α -аланина (ω -декарбоксилирование), в) альдегида и новой АМК (декарбоксилирование связанное с трансаминированием). Реакции декарбоксилирования в отличие от трех первых являются необратимыми. Они катализируются специальными ферментами декарбоксилазами АМК. В результате декарбоксилирования ароматических АМК триптофана, окситриптофана и тирозина (ДОФА) образуются соответственно триптамин, серотонин (медиатор нервных процессов), и дофамин (предшественник катехоламинов). Этот процесс широко представлен в ткани надпочечников, ЦНС. В животных тканях с высокой скоростью протекает и декарбоксилирование АМК гистидина, в результате чего образуется гистамин (медиатор воспаления). Другим продуктом декарбоксилирования глутаминовой кислоты в сером веществе мозга является γ -аминомасляная кислота (ГАМК) — тормозной медиатор в ЦНС.. Накопление биогенных аминов отрицательно сказывается на организме. Поэтому они в результате окислительного дезаминирования превращаются в альдегиды и аммиак. Моноаминоксидаза (МАО), преимущественно локализованная в митохондриях, регулирует скорость биосинтеза и распада биогенных аминов. Конечными продуктами обмена АМК в организме являются аммиак, который является высокотоксичным соединением. Поэтому его концентрация регулируется через активное связывание и выведение его нетоксичных соединений с мочой.

Одним из путей связывания и обезвреживания аммиака в тканях организма (мозг, мышцы, почки, печень) является биосинтез глутамина (α -кетоглутаровая кислота + NH_3 = глутамат + NH_3 = глутамин). Глутамин выполняет функцию транспорта аммиака в нетоксичной форме. Конечными продуктами глутамина являются гистидин, глюкозо-6-фосфат, АМФ, цАМФ и др. В почках также глутамин в распадается с высвобождением аммиака.

Основным путем обезвреживания аммиака в организме является биосинтез мочевины, главного конечного продукта метаболизма АМК, который выводится с мочой. На долю мочевины приходится 85% всего

азота мочи. Основным местом синтеза мочевины является печень (орнитиновый цикл). На первом этапе цикла синтезируется с затратами АТФ метаболически активная форма аммиака - макроэргическое соединение карбамоилфосфат, который используется, с одной стороны, для синтеза пиримидиновых нуклеотидов (ДНК и РНК), с другой стороны — аргинина. Последний расщепляется на мочевину и орнитин (аргиназа). Синтез мочевины довольно энергозатратен (на 1 молекулы мочевины используется 4 молекулы АТФ).

Важной составляющей метаболизма белка является его биосинтез. Синтез белковых молекул включает в себя сложный механизм кодирования аминокислотной последовательности, в результате чего возможен синтез различных в химическом и функциональном отношении белков. Синтез белка требует довольно много энергии и протекает по ферментативному пути совершенно отличному от пути катаболизма белков. Ведущую роль в синтезе белка играют нуклеиновые кислоты, в частности ДНК, которая играет роль носителя и хранителя наследственной информации. ДНК программирует синтез специфических белков, которые определяют структуру и функции белков организма. Синтез белка протекает, в основном, в микросомах цитоплазмы клеток, а ДНК локализована в ядре клетки. Связующим звеном является РНК, синтезируемая в ядре и потом контролирующая синтез белка в цитоплазме. Весь процесс программирования синтеза белка можно представить в следующей последовательности: репликация ДНК (синтез ДНК на матрице ДНК), транскрипция (синтез РНК на матрице ДНК), трансляция (перенос генетического алгоритма аминокислотной последовательности на синтезируемый в рибосомах белок). Последовательность расположения нуклеотидов в матричной РНК определяет первичную структуру белка.

Все механизмы синтеза белка объединяют под общим названием: «белоксинтезирующая система». Она включает в себя: а) 20 АМК; б) 20 транспортных РНК, имеющих сродство к определенной АМК и связывающему ферменту; в) 20 ферментов различных тРНК-синтетаз, имеющих сродство к определенной АМК и тРНК рибосом; г) матричная РНК в качестве элемента, переносящего генетическую информацию от ДНК в ядре к цитоплазматической рибосоме, где она служит матрицей для синтеза белка; д) АТФ-генерирующую систему ферментов, ГТФ, принимающую специфическое участие в стадиях инициации и элонгации синтеза белка; е) белковые факторы и ионы Mg.

Важную роль в передаче информации играет матричная РНК (мРНК), в структуре которой с помощью кодирующих нуклеотидов (аденин (А),

гуанин (Г), цитозин (Ц), урацил (У), закодирована аминокислотная последовательность синтезируемого белка. Кодирование АМК происходит посредством комбинации трех (триплетный код) нуклеотидов для каждой кислоты. Большинство АМК кодируются несколькими нуклеотидными триплетами (кодонами), за исключением метионина и триптофана. Так, кодон для метионина включает в себя АУГ, а кодон для включения фенилаланина в белковую молекулу состоит из трех урациловых нуклеотидов (УУУ). Распознавание кодона матричной РНК основано на образовании каждым ее нуклеотидом пары с нуклеотидом антикодона тРНК.

Синтез белка представляет собой циклический многоступенчатый процесс, включающий в себя 5 стадий: активирование АМК, инициация, элонгация, терминация процесса трансляции и постсинтетическая модификация. Синтез белка проходит в клеточных рибосомах, представляющие собой нуклеопротеины (РНК соединенные с белком). Рибосомы состоят из субчастиц: малой и большой. Рибосомальные РНК, метаболически малоактивные и стабильные, образуются из клеточных РНК, синтезируемых на матрице ДНК. Цитоплазматический белок и рРНК объединяются в субъединицы в ядрышках. Выходя обратно в цитоплазму, субъединицы собираются по две в рибосомы, которые, группируясь вместе с мРНК, образуют полисомы (полирибосомы). Причем одна мРНК может транслироваться одновременно несколькими рибосомами, но каждая рибосома работает самостоятельно, синтезируя отдельный белок.

В начале процесса синтеза происходит активирование соответствующим специфическим ферментом (аминоацил-тРНК-синтетазы) определенной АМК — она вступает в реакцию с АТФ. В молекулу аминокислоты встраивается АМФ, что создает внутренний запас энергии. Далее происходит связывание активированной АМК с помощью этого же фермента с соответствующей транспортной РНК (образование комплекса аминоксил-тРНК). Синтез белка инициирует единственная АМК- метионин, активированная форма которой образует с тРНК, по вышеописанному механизму, комплекс- формилметионил — тРНК.

Инициация трансляции представляет собой образование инициаторного комплекса. В начале наблюдается диссоциация рибосом на субчастицы (большую и меньшую). К меньшей субчастице присоединяется белковый фактор инициации (обеспечивают узнавание участка на молекуле мРНК), к которому присоединяется формилметионил — тРНК и ГТФ. Далее сюда же комплементарно антикодону

формилметионила—тРНК присоединяется согласно, своего кодона АУГ мРНК. Как только мРНК присоединяется к инициаторному комплексу формилметионил—тРНК с меньшей субчастицей, белковый фактор высвобождается, и субчастицы рибосомы соединяются, образуя транслирующую функционально активную рибосому.

Элонгация трансляции связана с наличием у большей субчастицы двух активных центров для связывания тРНК: аминоацильный (А) и пептидильный (П). Оба они располагаются вдоль мРНК, расположенной в меньшей субчастице. В начале синтеза в П-центре располагается формилметионил —тРНК, а на свободный А-центр садится соответствующий кодону мРНК комплекс аминоацил-тРНК. Процессу доставки и связыванию способствует фактор элонгации.

Далее начинается процесс образования первой пептидной связи между формилметионил —тРНК в П-центре и аминоацил-тРНК в А-центре. В результате на последнем образуется дипептидил тРНК. Параллельно из П-центра в цитозоль освобождается первая метиониновая тРНК и П-центр становится свободным. Далее благодаря передвижению рибосомы по мРНК дипептидил —тРНК смещается из А-центра в П-центр, а А-центр освобождается для нового цикла узнавания и присоединения следующего аминоацил-тРНК комплекса, соответствующего кодону мРНК. Каждый цикл рибосома перемещается вдоль мРНК на один кодон, т.е. один триплет (три нуклеотида). Таким образом, происходит последовательное наращивание полипептидной цепи по одной АМК в соответствии с последовательностью кодонов в мРНК. Этот процесс требует затрат энергии: образование каждой пептидной связи требует гидролиза 4 макроэргических фосфатных связей (2молекулы АТФ до АДФ и 2 молекулы ГТФ до ГДФ).

Терминация трансляции завершает стадию сборки полипептидной цепи в рибосоме. Специальные белковые факторы распознают конечные кодоны в мРНК и инициируют освобождение синтезированного полипептида. После того как последний кодон м РНК занимает свое место вА-центре рибосомык нему присоединяется не тРНК, а белковый фактор терминации, чем блокируется дальнейшее наращивание полипептидной цепи. Далее наблюдается отсоединение пептидной цепи, молекул мРНК и тРНК от рибосомы. Матричная РНК распадается, а освободившаяся рибосома снова диссоциирует на две субединицы.

Постсинтетическая модификация белков является завершающей стадией процесса синтеза белка и представляет собой формирование третичной структуры белковых молекул. Приобретение многомерной

(третичной) структуры также процесс не хаотичный. Он определен соответствующей генетической программой. В эту стадию могут также наблюдаться ограниченный протеолиз пробелков: проферментов (трипсиноген, химотрипсиноген), прогормоны (проинсулин). Во многих белках отщепляется сигнальный пептид — начальный метионин и другие концевые аминокислотные остатки от начала полипептидной цепи. В ряде случаев наблюдается С-концевая модификация белка. Могут наблюдаться протеолитические разрывы в одном или нескольких местах большой полипептидной цепи с отщеплением неактивных участков. Так, инсулин синтезируется в виде единой полипептидной цепи препроинсулина, который после подобного ферментативного гидролиза превращается сначала в не активный проинсулин, а затем в активный гормон, содержащий 2 разных размеров полипептидных цепи. Другим способом постсинтетической модификации является присоединение простетической группы к молекуле белка. Некоторые полипептидные цепочки подвергаются гидролизу, присоединяя олигосахаридные остатки (образование гликопротеинов). Широко представлены химические модификации с помощью реакций: гидроксирования остатков пролина, лизина (образование коллагена), метилирования остатков лизина и глутамата, ацетилирования ряда концевых АМК, карбоксилирования глутамата (образование протромбина). Широко представленной постсинтетической химической модификацией является фосфорилирование. Остатков серина и треонина. (гистоновые и негистоновые белки). Фосфорилирование — дефосфорилирование ОН-группы серина необходимо для активизации множества ферментов (гликогенфосфорилаза, гликогенсинтетаза).

Синтез белков кроме рибосом цитоплазмы может проходить и в митохондриях, в которых содержится и ДНК (отличается от ДНК ядра), и рибосомы (более мелкие), и тРНК, имРНК. Синтезируются в митохондриях нерастворимые структурные белки самих митохондрий (не могут проникать из цитоплазмы). Те митохондриальные белки, которые могут проникать через ее мембрану митохондрий, синтезируются в рибосомах цитоплазмы клетки

После завершения синтеза и процессинга молекула белка переносится в аппарат Гольджи, откуда транспортируется на поверхность гепатоцита. Помимо использования белка для нужд самой клетки, многие белки выделяются (секретируются) из клетки и функционируют вне ее. Перенос белков через клеточную мембрану осуществляется сигнальными пептидами, имеющими в своем составе гидрофобные радикалы, что

позволяет им легко проникать через бислойную липидную мембрану или встраиваться в нее. Сигнальные пептиды образуются вначале синтеза полипептидных цепей, сразу за инициаторным (метиониновым) звеном. Они легко распознаются и связываются рецепторами мембран эндоплазматической сети. Таким образом, сигнальный пептид проникает в цистерну эндоплазматического ретикулума, протаскивая за собой всю синтезируемую полипептидную цепочку. В дальнейшем сигнальный полипептид отщепляется, а сформировавшийся белок через аппарат комплекса Гольджи покидает клетку посредством секреторной везикулы. В этом процессе участвуют микрофиламенты и микротрубочки. аппарат Гольджи гликозилируется, превращаясь в гликопротеиды. Вновь синтезированный белок может остаться в пространстве Диссе, однако большая часть его, как и других секреторируемых белков, поступает в кровь, которая и транспортирует их по тканям. Там гликопротеиды захватываются тканями за счет связывания рецепторов клеток с их углеводными участками.

Распад гликопротеидов происходит следующим образом: концевые остатки сиаловых кислот отщепляются, и в результате обнажаются остатки галактозы или N-ацетилглюкозамина, которые связываются с рецепторами гепатоцитов и купферовских клеток и обеспечивают захват и последующее разрушение «состарившихся» белков. При хронических и тяжелых острых болезнях печени снижение количества рецепторов гепатоцитов к асиалогликопротеидам ведет к повышению концентрации гликопротеидов в сыворотке.

Клетки организма синтезируют огромное количество разных белков. Однако они никогда не синтезируются безконтрольно. Синтез белка регулируется как внешними так и внутренними факторами, которые определяют качественный состав и количество белков. Так, при понижении онкотического давления плазмы синтез альбумина увеличивается. Основным механизмом регулирования биосинтеза белка является синтез мРНК. Стадия инициации транскрипции является основной, главной регуляторной точкой экспрессии активности генов. Синтез самой мРНК на структурных генах ДНК контролируется определенным геном — оператором. Он служит пусковым механизмом для работы структурных генов молекулы ДНК. Ген-оператор локализован рядом со структурным геном. При его активации начинается формирование мРНК. Активность гена—оператора, в свою очередь, находится под контролем другого участка цепи ДНК — гена-регулятора. Ген-оператор и ген-регулятор находятся друг от друга на удаленных участках цепи ДНК. По синтезированной на гене-

регуляторе специальной мРНК. В рибосомах ядра собирается специфический регуляторный тетрамерный белок-репрессор. Репрессор имеет сродство к гену-оператору, поэтому может обратимо с ним соединяться и блокировать его. Репрессор, кроме этого, обладает способностью связываться с определенными веществами, теряя при этом способность, связываться с геном-оператором. Если он находится в активном состоянии (не связан с индуктором), то блокирует ген-оператор и синтеза мРНК не будет. При поступлении в клетку сигнальной молекулы -индуктора (метаболит) и связывании ее с репрессором, последний теряет свою активность. Вследствие этого гены—операторы выходят из под тормозного контроля и начинают синтезировать соответствующую мРНК. Иногда молекулы репрессоров синтезируются в неактивной форме, но после связывания с определенным метаболитом переходят в активную форму и взаимодействуют с геном-оператором, блокируя его деятельность. Так, например, при накоплении конечных продуктов ферментативных реакций, концентрация ряда этих ферментов резко падает (репрессия ферментов). Это явление связано с описанным механизмом активации репрессора. Кроме репрессоров в организме могут использоваться и положительные регуляторы, или активаторы генов-операторов. Таким образом, используя механизм обратной отрицательной и положительной связи, клетки оперативно изменяют биосинтез белка (его качественный и количественный состав). А через синтез белка (специфических ферментативных белков) регулируются все метаболические процессы, а также реализуются многочисленные регуляторные стимулы во всем организме (гормоны, медиаторы, БАВ и т. д.).

Кроме описанного пути регуляции, существует предположение и такого механизма регуляции биосинтеза белка. На ДНК синтезируются и поступают в цитоплазму абсолютно все возможные мРНК. Процесс дальнейшей трансляции и биосинтеза того или иного белка регулируется избирательным взаимодействием рибосом с определенными молекулами мРНК

Синтез белка регулируется рядом факторов, в том числе скоростью транскрипции и доступностью тРНК. Процесс трансляции зависит от факторов, влияющих на инициацию, элонгацию и высвобождение белка, а также от наличия АТФ, ГТФ и ионов магния. Синтез белка зависит также от поступления предшественников аминокислот, особенно триптофана — самой редкой из незаменимых аминокислот.

1.4.Центральная архитектоника.

Интегративным нейроэндокринным центром регуляции обмена

веществ и энергии являются центры голода и насыщения, которые объединяют нейроны, расположенные в коре больших полушарий, лимбической системе, ретикулярной формации и гипоталамусе. Роль водителя ритма играет гипоталамус. Именно здесь локализованы полисенсорные нейроны регистрации важнейших гомеостатических констант организма. Именно в ядрах гипоталамуса (центр голода — латеральные ядра, центр насыщения- вентромедиальные ядра) осуществляется анализ и формирование регуляторных сигналов, которые обеспечивают адекватность активности тех или иных функциональных систем к метаболическим потребностям организма.

Нервнорефлекторное влияние центральных структур на эффекторные органы осуществляется посредством вегетативной нервной системы (симпатический и парасимпатический отделы). Так симпатическая стимуляция усиливает распад белка, а парасимпатическая увеличивает его синтез.

Кроме нервнорефлекторных структур вегетативной нервной системы в центральной архитектуре этой ФС широко представлены органы и эндокринной системы. Гормоны принимают участие в поддержании в крови необходимого уровня пептидов и АМК. Гормоны гипоталамуса, гипофиза, поджелудочной, щитовидной железы, гормоны надпочечников оказывают прямое регулирующее влияние на активность метаболических процессов.

Гипоталамус через секрецию системы релизинг-факторов стимулирует или тормозит секрецию гипофизом ряда тропных гормонов.

Аденогипофиз:

1. *Кортикотропин (АКТГ)* синтезируется гипофизом под влиянием гипоталамического кортиколиберина. Может стимулировать синтез гормонов — глюкокортикоидов (стероидогенез) за счет активации транскрипции внутриклеточных генов, но тормозит синтез белков и увеличивает его экскрецию из организма, но через повышение секреции инсулина и соматотропина стимулировать поглощение и синтез белка клетками.

2. *Гонадотропин* секретируется в аденогипофизе под действием гонадолиберина гипоталамуса. Связываясь с рецепторами клеток половых желез, стимулируют ферменты биосинтеза половых гормонов, рост яичников и яичек, пролиферацию клеток Сертоли и Лейдига, а через них генерализованную стимуляцию белкового анаболического синтеза

3. *Тиреотропин (ТТГ)* синтезируется под влиянием тиреолиберина и подается соматостатином и глюкокортикоидами. Тиреотропин через

стимуляцию синтеза и секреции гормонов щитовидной железы (используются 4 внутриклеточных посредника цАМФ, инозитолтрифосфат, диацилглицерол, и комплекс Ca⁺кальмодулин) активирует синтез РНК и белка. Внетиреоидное действие проявляется в стимуляции ТТГ повышенного образования гликозаминогликанов в коже и подкожной клетчатке.

4. *Соматотропин (СТГ)* — регуляция его секреции осуществляется гипоталамическим соматолиберинном и соматостатином. Стимулируют его секрецию также изменение обмена веществ (гипогликемия — активирует, а гипергликемия — тормозит, избыток АМК и снижение ЖК — активирует). СТГ действует опосредовано, через гормоны печени и костной ткани (соматомедины). Поскольку эффекты их сходны с эффектами инсулина их назвали инсулиноподобные факторы роста (ИФР, но рецепторы для инсулина другие): облегчение утилизации глюкозы, активация синтеза белка и жира (активация синтеза РНК). Сам СТГ увеличивает транспорт АМК через клеточные мембраны и стимулирует рост хрящевой ткани (дифференцировка прехондроцитов).

5. *Пролактин* выделяется под влиянием нейропептидов гипоталамуса: пролактолиберина и пролактостатина (дофаминэргические нейроны). Пролактин активирует синтез белка лактоальбумина, жиров и углеводов. Стимулирует рост внутренних органов.

Надпочечники

1. *Альдостерон*: а) повышение проницаемости клеточных мембран для АМК, б) стимулирует синтез РНК, в) синтез транспортных белков — насосов.

2. *Глюкокортикоиды (кортизол)*: а) стимулирует катаболизм белков (распад) в мышечной, костной, соединительной ткани, б) гипоальбуминемия, в) снижается проницаемость клеточных мембран для АМК, г) стимулируют гликонеогенез из АМК.

3. *Андрогены* повышают синтез белка в мышечной, костной и коже.

4. *Катехоламины*: а) адреналин участвует в системе общей симпатической регуляции эндогенного питания и активации энергетических процессов в клетках.

Щитовидная железа:

1. *Трийодтиронин* активирует: а) окисление в митохондриях (увеличение основного обмена), б) стимуляция синтеза белка (повышение проницаемости клеточных мембран АМК и активация генетического аппарата клетки). Общие эффекты - стимуляция процесса роста, развития, регенерации и дифференциации тканей (особенно ЦНС), активации

симпатических эффектов (повышение чувствительности к КА и подавления фермента разрушающего НА-моноаминоксидаза), повышение теплообразования.

Поджелудочная железа (островки Лангерганса):

1. *Инсулин*: а) повышение проницаемости клеточных мембран для АМК, б) активация синтеза иРНК, в) активация синтеза в печени АМК, г) активация синтеза и подавление распада белка в клетках. Инсулин обеспечивает активный транспорт в клетку многих, хотя и не всех, АМК. Инсулин стимулирует синтез белка косвенным путем, повышая скорость транскрипции ДНК в ядре и тем самым образование РНК. В сумме все эти эффекты инсулина способствуют синтезу белка.

2. *Глюкагон*: а) активация глюконеогенеза, в) стимуляция катоболизма белков в тканях и печени и увеличение синтеза мочевины.

Половые железы (семенники и яичники):

1. *Тестостерон* (клетки Лейдига) оказывает генерализованное анаболическое действие (рост всех видов ткани: кости, жир, мышцы); вызывает задержку в организме азота и активирует синтеза РНК;

2. *Эстрадиол* (клетки Сертоли) стимулирует рост мышц и железистого эпителия матки, задерживают в организме азот, оказывает анаболическое действие (но слабее чем андрогены).

1.5. Полезный приспособительный результат.

Полезным приспособительным результатом является удовлетворение потребности организма в пластических материалах (белке) и поддержание на определенном уровне и в определенной пропорции содержания в организме (внутренней среде) белка и его соединений (мочевина, мочевая кислота, креатин, соли аммония). Именно это и является системообразующим фактором, на основе которого формируется функциональная систем метаболизма белка.

2. Функциональные показатели и системные КТР.

Интегральным показателем уровня белкового обмена является *азотистый баланс*. Если количество азота, поступающего в организм, равно количеству теряемого, принято говорить о состоянии азотистого равновесия. Если поступление белка превышает потери, то говорят о положительном азотистом балансе (регенерация, рост тканей, беременность, гиперпродукция СТГ или полицитемия и т. д.), а если наоборот, то говорят об отрицательном азотистом балансе (голодание, стресс, СД, гиперкортицизм и т. д.). Но только азотистый баланс не может служить для полной оценки белкового обмена. Имеет также

и аминокислотный состав: наличие всего аминокислотного набора, включая незаменимые АМК. Тканевой аминокислотный спектр примерно соответствует таковому в плазме крови (за исключением более низкого содержания глутамата и аспарата и более высокого уровня глутамина) Цереброспинальная жидкость содержит меньше почти всех АМК (кроме глутамина). Аминокислотный состав мочи сильно отличается от АМК — состава плазмы крови.

Показатели белкового обмена:

1.Общий белок — отображает содержание белка в сыворотке крови. Уровень общего белка может увеличиваться при различных заболеваниях печени. Снижение количества белка наблюдается при недостаточном питании, истощении организма. В норме уровень общего белка изменяется в зависимости от возраста: у новорожденных он составляет 48 — 73 г/л у детей до года — 47 — 72 г/л от 1 до 4 лет — 61 — 75 г/л от 5 до 7 лет — 52 — 78 г/л от 8 до 15 лет — 58 — 76 г/л у взрослых — 65 — 85 г/л

Альбумин — простой белок, растворимый в воде, составляющий около 60% всех белков сыворотки крови. Уровень альбуминов снижается при патологиях печени, ожогах, травмах, заболеваниях почек (нефритический синдром), недостаточном питании, на последних месяцах беременности, при злокачественных опухолях. Количество альбуминов увеличивается при обезвоживании организма, а также после приёма витамина А (ретинола). Нормальное содержание сывороточного альбумина составляет 25 — 55 г/л у детей в возрасте до 3 лет, у взрослых — 35 — 50 г/л. Альбумины составляют от 56,5 до 66,8%.

Глобулин — простой белок, легко растворимый в разбавленных солевых растворах. Повышаются глобулины в организме при наличии в нём воспалительных процессов и инфекции, снижаются при иммунодефиците. Нормальное содержание глобулинов составляет 33,2 — 43,5%.

Фибриноген — бесцветный белок плазмы крови, вырабатываемый в печени, играющий важную роль в гемостазе. Уровень фибриногена в крови повышается при острых воспалительных процессах в организме, инфекционных заболеваниях, ожогах, оперативных вмешательствах, приёме оральных контрацептивов, инфаркте миокарда, инсульте, амилоидозе почек, гипотиреозе, злокачественных новообразованиях. Повышенный уровень фибриногена можно наблюдать при беременности, особенно в последние месяцы. Уровень фибриногена снижается после употребления рыбьего жира, анаболических гормонов, андрогенов и др. Нормальное содержание фибриногена составляет у новорожденных 1,25 —

3 г/л, у взрослых — 2 — 4 г/л.

Избыток содержания белка. Причины: а) алиментарный избыток поступления (переедание); б) активация белкового синтеза (сахарный диабет, гиперпродукция СТГ). Проявления: а) уменьшение массы тела, гиперпротенемия, анемия (гемолитическая); б) диспепсические расстройства, дисбактериоз, кишечная аутоинфекция и аутоинтоксикация; в) гиперкотицизм, гиперкатехоламинемия, г) кардиомиодистрофия, дистрофия гепатоцитов, экзема, д) отвращение к белковой пище.

Компенсаторно-приспособительные реакции. Прежде всего, наблюдается увеличение интенсивности метаболизма АМК посредством реакции: дезаминирования, трансаминирования, биосинтеза и декарбоксилирования АМК. Все три процесса взаимосвязаны между собой. При этом тормозится биосинтез АМК. Особую роль в КПП играет декарбоксилирование АМК с образованием биогенного амина (α -декарбоксилирование) и другой более дефицитной в организме АМК. Реакции декарбоксилирования в отличие от трех первых являются необратимыми. Накопление биогенных аминов отрицательно сказывается на организме. Моноаминоксидаза (МАО), преимущественно локализованная в митохондриях, регулирует скорость биосинтеза и распада биогенных аминов. Конечными продуктами обмена АМК в организме являются аммиак, который является высокотоксичным соединением. Поэтому при увеличении количества белка интенсифицируется его активное связывание и выведение его нетоксичных соединений с мочой.

Кроме этого, активируется биосинтез глутамина (один из путей связывания и обезвреживания аммиака в тканях организма — мозг, мышцы, почки, печень). Глутамин выполняет функцию транспорта аммиака в нетоксичной форме. Конечными продуктами обмена глутамина являются гистидин, глюкозо-6-фосфат, АМФ, цАМФ и др. В почках также глутамин в распадается с высвобождением аммиака.

Особо интенсифицируется биосинтез мочевины (путь обезвреживания аммиака в организме) в печени (орнитиновый цикл), которая выводится с мочой. На долю мочевины приходится 85% всего азота мочи. Синтез мочевины довольно энергозатратен (на 1 молекулы мочевины используется 4 молекулы АТФ), поэтому с увеличением метаболизма белка интенсифицируется и синтез макроэргов через активацию глюконеогенеза. Приблизительно 60% аминокислот из присутствующих в организме белков свободно превращаются в углеводы. Приблизительно 25% глюкозы, синтезированной печенью натоцк, образуется путем глюконеогенеза. Значительное количество глюкозы может образовываться в почках

из аминокислот. Превращение каждой аминокислоты в глюкозу сопряжено с индивидуальными особенностями химических реакций. Например, путем дезаминирования аланин может напрямую превращаться в пировиноградную кислоту; затем пировиноградная кислота превращается в глюкозу или запасается в виде гликогена. Большая часть используемых аминокислот может объединяться, превращаясь в различные сахара, содержащие 3, 4, 5 и даже 7 атомов углерода. Затем они вступают в фосфоглюконатные реакции и преобразуются в глюкозу. Таким образом, путем дезаминирования и некоторых простых преобразований большое количество аминокислот становится глюкозой. И, наконец, при содержании белка в пище, превышающем адекватный уровень, допускается возможность его депонирования, создания функциональных белковых резервов органов и тканей как способ повышения устойчивости организма при воздействии неблагоприятных факторов.

Недостаток содержания белка (сбалансированный или не сбалансированный). Причины: а) алиментарная (пища) недостаточность белка, б) нарушение гидролиза и всасывания белка в ЖКТ, в) нарушения содержания белка в крови (потери белка), г) нарушение трансмембранного переноса АМК, д) расстройства внутриклеточного метаболизма белка, ж) расстройства конечных этапов катаболизма белков (образование и выведение мочевины, аммиака, креатинина, мочевой кислоты и индикана). Проявления: а) снижение массы тела; б) гипопроотеинемия, отеки, асцит (гипоонкия); в) иммунодефициты; г) гиперальдостеронизм (следствие гиповолемии), гипокортицизм; д) ионный дисбаланс (гипокалемия, гипернатриемия, гипофосфатемия, гипомагниемия); ж) кетонемия, кетоацидоз; е) мышечная дистрофия, гиподинамия, анемия; з) нейроэндокринные и психические расстройства (гипотиреоз, гипокатехоламинемия, депрессии, заторможенность).

Компенсаторно-приспособительные реакции. Установлена зависимость между уровнем потребления белка и содержанием мочевины в моче. При дефиците белка доля азота мочевины в ренальных экскретах уменьшается. Это рассматривается как ранняя компенсаторная реакция организма на недостаточное поступление белка с пищей. Сущность реакции состоит в использовании азота метаболитов, в том числе мочевины и ее предшественников, для синтеза аминокислот и азотистых оснований и в конечной счете белка. При более значительном дефиците белка организм прибегает одновременно к дополнительному включению механизмов восполнения недостатка белка за счет использования альбуминов. Для восстановления содержания белков крови начинают

использоваться функциональные белковые резервы органов и тканей.

Регуляция ферментативной активности может осуществляться через использование внутриклеточных модуляторов (промежуточных метаболитов), причем модулятор может оказывать свое воздействие как внутри собственной клетки, так и на другие клетки ткани (паракринно) или организма (эндокринно). Метаболизм клетки в целом не возможен без интеграции многих биохимических превращений. Интеграция метаболизма обеспечивается аденилатами, которые участвуют в регуляции всех метаболических внутриклеточных превращений.

Наиболее частыми эффектами регуляторных воздействий на клеточный метаболизм являются: а) изменения каталитической активности тех или иных ферментов метаболизма АМК, глюкозы и липидов, б) изменение их количества (активация новых) и их сродства к субстрату (конформационные свойства), в) изменение свойств микросреды, в которой функционируют ферменты (цитоплазма, мембраны, органоиды). Так, например, при набухании мембран митохондрий увеличивается разобщение ферментативных цепей (цепь переноса электронов), вследствие этого увеличивается расстояние и сопротивление для прохождения электронно—протонного потока и как результат — наблюдается повышенное образование тепла.

Существенную роль в регуляции внутриклеточных процессов играет синтез специфических белков-ферментов, белков-транспортеров, белков-информационных посредников. Регуляция может быть направлена на увеличение или ослабление синтеза тех или иных белков, но может быть направлена на изменение активности белков или синтез новых. Весь синтез контролируется ДНК, определяющей характер синтезируемых ферментов, структурных и секретлируемых белков. Весь процесс включает в себя 2 этапа: а) воспроизведение требуемой последовательности нуклеотидов, представленных и активированных в ДНК в последовательностях РНК (генетическая транскрипция); б) использование информации РНК для синтеза белков из АМК на рибосомах.

3. Патология белкового обмена и сангогенетические реакции.

Патология белкового обмена связана чаще всего с обменом АМК. О нарушении судят по количественному и качественному составу АМК в крови, моче и других биологических жидкостях. Недостаток какой-либо АМК может быть не только при недостаточном ее поступлении, но и при повышенной ее утилизации. Так, например, при повышенном использовании триптофана более 60% его окисляется по серотониновому

пути (в норме —1%). Недостаток триптофана приводит гипопроотеинемии, выпадению зубов, а недостаток гистидина к снижению уровня гемоглобина. Некоторые заменимые АМК становятся незаменимыми, если они не поступают с пищей длительное время, так как клетки не успевают их синтезировать. Одним из наиболее ранних механизмов развития нарушений белкового обмена является резкое снижение интенсивности дезаминирования, трансаминирования и биосинтеза АМК, а также синтеза мочевины в печени (недостаток белковых частей ферментов). Накопление в организме промежуточных продуктов метаболизма АМК может привести к крайне неблагоприятным последствиям.

В качестве звеньев эфферентной системы регуляции обмена используется вегетативная нервная система: симпатический отдел — адаптационно-трофическая роль, парасимпатический отдел — охранительное торможение. Выделяющиеся нервными окончаниями медиаторы, через взаимодействие с теми или иными рецепторами, оказывают прямое или опосредованное вторичными посредниками влияние на клеточный метаболизм.

Другим путем обеспечения эфферентной регуляции является гуморальный путь. Так, при повышении уровня адреналина в крови через его взаимодействие с адренорецепторами клеточной мембраны и активации аденилатциклазной системы и цАМФ активируется фермент гликогенфосфорилаза, с эффектом многократного увеличения распада гликогена. Повышение уровня глюкогена в крови приводит в мобилизации свободных жирных кислот и увеличению уровня их окисления в работающих мышцах.

Главным местом приложения регуляторных метаболических усилий является клетки печени, мышц и жировой ткани и именно в них происходит, образование и распад гликогена, утилизация жирных кислот, аминокислот и глюкозы, альтернативные процессы взаимного перехода и образования необходимых метаболических субстратов и, прежде всего, энергетических. Так как депо для белка в организме нет, то их доставка и использование на синтез белка процесс непрерывный

Саногенетические реакции. Своеобразным белковым запасом служат белки крови. При дефиците белка мобилизуются белки мышц, кожи, костей и даже паренхиматозных органов. Кроме того, белки могут использоваться при энергодефиците и недостатке энергетических субстратов (углеводов и липидов) энергетические субстраты. Гидролизованые до АМК белки после дезаминирования (удаление NH₃), превращаются в пируват или АцКоА, которые в дальнейшем метаболизируются в цикле Кребса

и окислительного фосфорилирования. Следует заметить, что реакция окислительного декарбоксилирования пирувата практически необратима и поэтому образование углеводов из жирных кислот почти не происходит. Синтез углеводов из жиров может происходить только из глицерина, но в норме эта реакция идет в обратную сторону

II. ПОДСИСТЕМА ОБМЕНА ЛИПИДОВ

1. Морфофункциональное строение и основные функции.

Липиды организма человека составляют большую группу довольно разнообразных по своей химии веществ, но, главным образом, они представлены триглицеридами, жирными кислотами, сложными эфирами глицерина и жирных кислот (фосфолипиды, гликолипиды, липопротеины, стероиды и т. д.). Липиды используются организмом весьма разнообразно, но, в основном, для энергетических и пластических нужд.

Энергетическая функция жиров состоит в использовании энергии их внутримолекулярных химических связей, получаемой результате β -окисления жирных кислот и дальнейшего метаболизма в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса) и окислительного фосфорилирования в митохондриях клеток. Молекула жира более энергоемка, чем углеводы и белки, так при окислении 1 грамма жира выделяется 9,3 ккал, а белков и углеводов — 4,1 ккал. Но β -окисление в отличие от анаэробного гликолиза и цикла Кребса, требует использования больших количеств кислорода.

Пластическую функцию липидов, в основном, реализуют фосфолипиды, жирные кислоты и холестерин. Фосфолипиды не являются существенным энергетическим материалом, но играют важную роль в переносе электронов в цепи «дыхательных» ферментов. Они определяют структуру и функцию клеточных мембран, активацию мембранных и лизосомальных ферментов, проведение нервных импульсов, иммунологические реакции, клеточную пролиферацию и регенерацию ткани. Фосфолипиды играют основную роль в формировании липопротеидных комплексов. Липопротеины являются предшественниками синтеза стероидных гормонов, желчных кислот и простагландинов.

Транспортная функция липидов реализуется липопротеидами низкой и очень низкой плотности. Они используются для транспорта из печени к другим тканям триглицеридов и холестерина. Липопротеиды высокой плотности транспортируют избыточный холестерин и его эфиры из тканей в печень, где они превращаются в желчные кислоты, а в последующем выводятся из организма. Холестерин является важным компонентом

клеточных мембран, посредством окисления преобразуется в желчные кислоты и исходным продуктом образования стероидных гормонов.

Жиры являются растворителями витаминов А, D, Е и К, и без них невозможно их поступление в организм. Жиры также являются источником образования эндогенной воды.

Как простые, так и сложные липидные молекулы, могут синтезироваться в организме, за исключением, полиненасыщенных кислот: линолевой, линоленовой и арахидоновой жирных кислот, которые должны поступать в организм с пищей. Жиры могут накапливаться (запасаться) в организме, прежде всего, в жировой ткани, но липиды могут запасаться также и в виде триглицеридов в жировых вакуолях клеток печени, почек, мышц (скелетных и сердечной). По мере необходимости, триглицериды извлекаются из жировых депо и в дальнейшем используются организмом. Мы рассмотрим метаболизм наиболее важных липидных соединений организма человека: жирных кислот, триглицеридов, фосфолипидов, липопротеинов, холестерина.

1.1. Рецепция результата.

У ФС липидного обмена имеется система периферических (внутриклеточные, мембранные, тканевые) и центральных хеморецепторов, реагирующая на концентрацию тех или иных первичных липидных субстратов и метаболитов в клетках, интерстиции и крови. Можно предположить наличие рецепторов на мембранах клеток, оценивающих липидный состав околоклеточной среды вокруг себя. Например, эту функцию могут выполнять специализированные мембранные рецепторы распознавания, захвата и трансмембранного переноса липидов. Известны рецепторы в печени чувствительные к концентрации тех или иных липидов. Известны липопротеидные холестериновые рецепторы в сосудах, на гепатоцитах и в ЦНС.

Кроме периферических рецепторов имеются и центральные рецепторы — (гипоталамические) нейросенсоры. Они могут реагировать как на собственно концентрацию тех или иных липидных веществ, в омывающей их жидкости, так и на клеточные информационные химические сигналы (клеточные метаболиты), являющиеся маркерами того или иного липидного метаболического сдвига в клетках различных органов и тканей. Например, активированные адипоциты жировой ткани могут секретировать в кровь специальное вещество — лептин. Рецепторы к лептину имеют многие клетки, в том числе, и нейроны вентромедиального ядра гипоталамуса. Эти нейроны, реагируя на лептин, снижают выделение нейропептида Y, который возбуждает нейроны центра

голода, формирующие мотивацию поиска пищи. Таким образом, между гипоталамусом и жировой тканью существует своего рода отрицательная обратная связь: избыток липидов приводит к усилению секреции лептина а он тормозит выработку нейропептидаУ, вследствие чего не возникает чувство голода.

1.2. Обратная афферентация.

В качестве афферентного информационного канала используется нервнорефлекторные структуры. Возбуждение определенных хеморецепторов может трансформироваться в возбуждение определенных гипоталамических нейронов. Точно также зарегистрированное изменение уровня липидов в крови специальными липидчувствительными нейронами гипоталамуса, через изменение уровня своей импульсации может активировать или затормозить те или иные нейроэндокринные эффекторные структуры.

Но и гуморальный фактор в поставке афферентной информации немаловажное значение. Так, при обмене жирных кислот, например, арахидоновой (входит в состав фосфолипидов плазматических мембран) образуются эйкозаноиды (простагландины, простациклины, тромбоксаны и лейкотриены), которые могут играть роль информационных молекул, сигнализирующих другим клеткам (гипоталамическим центрам) об уровне концентрации липидов в крови и клетках тканей. При недостатке липидов в клетке могут возникать различные внутриклеточные нарушения, в результате чего может образовываться и выделяться клетками ряд химических сигнальных агентов — информационных молекул, которые могут инициировать возбуждение определенных гипоталамических сенсорных нейронов, формирующих мотивацию голода или насыщения.

1.3. Исполнительные структуры.

Поддержание необходимого уровня азота в организме, прежде всего, реализуется за счет организации целенаправленной поведенческой реакции и согласованной деятельности других функциональных систем. Так как схема их использования и подключения общая для всех функциональных систем белкового, липидного и углеводного обмена, то подробный механизм их реализации будет рассмотрен совместно для всех систем далее.

Основными исполнительными структурами ФС липидного обмена являются: органы ЖКТ (гидролиз жиров и их всасывание), печень, жировая ткань (адипоциты —депо липидов), ферментные системы клеток, осуществляющие метаболизм липидов.

Органы ЖКТ. В полости рта жиры не подвергаются ни каким изменениям (кроме детей грудного возраста). В желудке с помощью

желудочной липазы подвергается гидролизу лишь небольшое количество жиров (эмульгированные пищей). В двенадцати-перстной кишке после эмульгации триглицеридов солями желчных кислот (конечный продукт холестерина), они гидролизуются панкреатической липазой на 2 жирных кислоты и моноглицерид. Последний, изменяя свою изомерную форму с бета на альфа-изомер моноглицерида (панкреатический фермент — моноглицеридная изомераза), гидролизует до глицерина и жирной кислоты.

Всасывание липидов происходит в проксимальной части кишечника в виде ЖК, глицерина и альфа-моноглицерида (тот, что не успел гидролизаться). ЖК с короткой цепью (менее 10 атомов углерода) и глицерин хорошо растворимы в воде и поэтому свободно диффундируют в энтероцит и далее в кровь воротной вены. ЖК с длинной цепью и моноглицериды образуют с солями желчных кислот, холестерина и фосфолипидов устойчивые в водной среде мицеллы (в 100 раз меньше эмульгированных жировых капель). Всасывание мицелл происходит путем пиноцитоза энтероцитов микроворсинок. В клетке комплекс распадается и происходит ресинтез триглицеридов, которые вместе с фосфолипидами, холестерином и белком образуют микровезикулы — хиломикроны. Эти структуры и проходят через базально-латеральную мембрану энтероцита в интерстиций, а затем — переходят в лимфатический капилляр, а далее в кровь.

Всасывание фосфолипидов (90%-лецитин), основная масса которых попадает в кишечник с желчью всасывается в составе мицелл, а меньшая их часть, пришедшая с пищей, гидролизует кишечной фосфолипазой А₂ с образованием ЖК и глицерофосфохолина, который хорошо растворяется в воде и диффундирует в кровь.

Всасывание холестерина, попадающего в кишечник с пищей, желчью и пищеварительными соками, происходит в тонкой кишке в составе жировых мицелл. Часть холестерина выводится с калом.

Жировая ткань, состоящая в основном из жировых клеток (адипоцитов) является жировым депо 95% всех триглицеридов организма. В условиях покоя после приема пищи вместо использованных ранее жиров, происходит их ресинтез и отложение нейтральных липидов в жировой ткани (подкожная жировая клетчатка, жировая ткань брюшной полости). Поступившие с пищей и гидролизованные липазами в ЖКТ, липиды транспортируются в адипоциты жировой ткани в составе липопротеинов и хиломикронов. После их внутриклеточного гидролиза свободные жирные кислоты ресинтезируются в триглицериды и депонируются в жировых

вакуолях адипоцитов. Жировая ткань единственная ткань организма, которая может запастись не только первоначально гидролизованные и в последующем ресинтезированные в энтероцитах и адипоцитах липиды, но и депонировать чужеродные жиры.

Биосинтез триглицеридов из глицерина и ЖК в тканях организма проходит через образование промежуточного продукта глицерол-3-фосфата. Образовавшийся глицерол-3-фосфат взаимодействует с 2 молекулами активированной жирной кислоты (КоА-производные жирной кислоты с длинной цепью — ацил-КоА) с образованием фосфатидной кислоты, которая затем гидролизуется до диглицерида. Путем присоединения еще одного КоА-производного ЖК образуется триглицерид. Синтезированные триглицериды депонируются адипоцитах. Следует особо заметить, что в жировой ткани (как и в мышцах) вследствие очень низкой активности фермента глицеролкиназы, образование глицерол-3-фосфата происходит, в основном, из глюкозы и связано с гликолизом и гликогенолизом. И, как следствие, при дефиците глюкозы в жировой ткани (мышцах), образовавшиеся в результате липолиза ЖК не используются для ресинтеза триглицеридов и покидают жировую ткань. Именно это обстоятельство и позволяет жировой ткани эффективно выполнять функцию энергетического (липидного) депо. Но, напротив, высокий уровень глюкозы и активация гликолиза в жировой ткани стимулирует синтез и накопление в ней триглицеридов.

Гидролиз триглицеридов (липолиз). В качестве «топлива» в организме могут использоваться только свободные жирные кислоты. Поэтому по мере энергетической потребности триглицериды гидролизуются при помощи липаз до глицерина и ЖК (липолиз) и вновь поступают в кровь. В плазме крови они связываются с белками (альбуминами) и транспортируются к клеткам тканей, где и окисляются. Наибольшее значение в процессе липолиза имеет триглицеридлипаза, диглицеридлипаза и моноглицеридлипаза (последняя активнее первой в 100 раз). Но только триглицеридлипаза является гормоночувствительной липазой и регулируемым ферментом. Ее активация (гормоны, нервные влияния) протекает каскадным путем. При взаимодействии сигнального стимула с клеточным рецептором происходит активация аденилатциклазы и образование вторичного посредника цАМФ, который, в свою очередь, активирует протеинкиназу, а путем фосфорилирования триглицеридлипазы, активирует ее. Активированный фермент расщепляет триглицерид на ЖК и диглицерид, который гидролизуются до глицерина и ЖК другими липазами. Скорость липолиза регулируется различными

нейрогуморальными факторами:

Усиливают липолиз — катехоламины, глюкагон, тироксин (все активация аденилатциклазы), глюкокортикоиды (все активация синтеза протеинкиназ), СТГ, АКТГ (все активация синтеза аденилатциклазы), стресс, физическая нагрузка, голодание, охлаждение (все через повышение секреции КА и снижение секреции инсулина).

Угнетают липолиз — инсулин (усиление распада цАМФ, снижение активности АЦ), простагландины, никотиновая кислота (все снижение активности аденилатциклазы).

Окисление жирных кислот. Высвободившиеся жирные кислоты подвергаются окислению. Бета-окисление активно протекает в жировой, почечной, печеночной и мышечной (скелетные и сердечная) тканях, кроме мозговой ткани, в которой бета-окисление минимально, так как основным источником энергии для нее служит глюкоза.

Процесс бета-окисления жирных кислот (ЖК) в клетках складывается из 3 этапов:

1. Активация ЖК на наружной поверхности мембраны митохондрии при участии АТФ, коэнзима А и ионов Mg (фермент ацил-КоА-синтетаза). В результате образуется ацил-КоА-активная форма ЖК.

2. Транспорт ЖК внутрь митохондрий осуществляет карнитин. Образующийся после их связывания ацилкарнитин диффундирует через мембрану митохондрии (фермент карнитин-ацилтрансфераза), где распадается с высвобождением ацил-КоА и карнитина.

3. Внутримитохондриальное окисление ЖК последовательно проходит стадии: а) первого дегидрирования, б) гидратации, в) второго дегидрирования и г) тиолазной реакции.

В результате этих ферментативных преобразований образуется ацетил-КоА, который в дальнейшем и подвергается окислению в цикле Кребса, а ацил—КоА (активированная ЖК) укоротившись на 2 углеродных атома снова поступает на первую стадию дегидрирования. И таким образом до тех пор, пока весь ацил-КоА не превратится в ацетил-КоА. Так, например, при бета-окислении пальмитиновой кислоты (С16) происходит 7 циклов бета-окисления. При каждом цикле бета-окисления образуется одна молекула ФАДН₂ и одна молекула НАДН. Последние, поступая на ферменты дыхательной цепи в процессе окисления и сопряженного с ним фосфорилирования, дают соответственно: ФАДН₂- 2 молекулы АТФ, а НАДН — 3 молекулы АТФ.

Биосинтез жирных кислот. Кроме гидролиза липидов в организме, имеется и обратный процесс: биосинтез ЖК, для различных нужд

(в первую очередь для пластических нужд). Биосинтез ЖК протекает в цитоплазме клетки. В митохондриях в основном происходит удлинение существующих цепей ЖК. В цитоплазме печеночных клеток происходит синтез пальмитиновой кислоты (16 углеродных атомов) из ацетил-КоА с затратами энергии НАДФН₂ и АТФ. В митохондриях из пальмитиновой кислоты или из ЖК экзогенного происхождения синтезируются ЖК, содержащие 18, 20, 22 углеродных атома. Этот путь является обратным бета-окислению. Однако, следует заметить, что пути синтеза и бета-окисления ЖК не пересекаются даже частично, так как, во-первых, синтез ЖК происходит в цитозоле, а окисление — в митохондриях. Во-вторых, образующиеся в процессе синтеза промежуточные продукты представлены иными изомерами, чем при окислении. В—третьих, для синтеза ЖК используется кофермент НАДФН, который образуется частично в реакциях пентозофосфатного цикла.

Печень, ее ферментативные системы способны катализировать большинство реакций метаболизма липидов. Это такие процессы как: липолиз триглицеридов, окисление жирных кислот, синтез жирных кислот, триглицеридов, фосфолипидов, холестерина и его эфиров и т. д.

В печени, как и в других тканях, происходит ресинтез триглицеридов. Ферментативные реакции синтеза триглицеридов в печени и жировой ткани сходны. Но кроме описанного выше пути, посредством использования глюкозы (гликолиз и гликогенолиз), в гепатоцитах печени (как и в эпителии почек и энтероцитах стенки кишечника) используется и другой путь. Активность фермента глицеролкиназы в клетках этих органов высока, и поэтому основным путем образования глицеро-3-фосфата (промежуточного продукта синтеза) происходит засчет фосфорилирования глицерина с использованием АТФ. В дальнейшем путь синтеза триглицеридов совпадает с описанным выше путем. В печени достаточно активны оба пути синтеза триглицеридов.

Синтезированные триглицериды либо депонируются в клетках печени, либо выделяются в кровь в форме липопротеинов: бета-липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) и альфа-липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Если ЛПОНП образуются в гепатоцитах, то основное количество ЛПВП образуется в крови из ЛПОНП. С помощью фермента липопротеинлипазы происходит изъятие части триглицеридов из ЛПОНП и замена их на холестерин.

Биосинтез холестерина и жирных кислот состоит из более 35 реакций, разделенных на 3 этапа:

1 этап-превращение активного ацетата в мевалоновую кислоту;

2 этап- образование из мевалоновой кислоты сквалена;

3 этап-циклизация сквалена в холестерин.

Начиная со сквалена все промежуточные продукты синтеза холестерина не растворимы в воде, поэтому они участвуют в реакциях биосинтеза будучи связанными со стеринпереносящими белками. Это обеспечивает их растворимость в цитозоле клетки. Это имеет важное значение для вхождения холестерина в состав клеточных мембран и дальнейших его превращений. Скорость синтеза холестерина регулируется через скорость синтеза ГМГ-КоА-редуктазы, которая подвержена воздействию ряда регуляторных факторов. Так, инсулин и тиреоидные гормоны активируют редуктазу, глюкагон, глюкокортикоиды, голодание угнетают активность данного фермента.

В печени (как и в стенке кишечника, семенниках и яичниках) происходит также интенсивный распад и синтез фосфолипидов. Распад фосфолипидов катализируется фосфолипазами А1, А2, В, С и D, а наиболее важные фосфолипиды синтезируются, главным образом, в эндоплазматической сети клетки. Биосинтез жирных кислот протекает в печени также интенсивно, как и в других тканях. Механизм их биосинтеза подробно был описан выше. Печень является основным местом образования в результате бета-окисления кетоновых тел: ацетоуксусной (ацетоацетат), бета-оксимасляной (бета-оксибутират) кислоты и ацетона. Если митохондрии клеток периферических тканей (почки, мышцы), в качестве «топлива» могут использовать ацетоацетат, а не глюкозу, то митохондрии гепатоцитов не могут использовать кетоновые тела в качестве энергетического материала (низкая активность фермента диацетилазы). Поэтому митохондрии печени являются основным местом продукции кетоновых тел. Из печени эти продукты диффундируют в кровь и переносятся к периферическим тканям.

Мышцы (скелетные и сердечная) одно из основных мест окисления жирных кислот и синтеза триглицеридов по выше описанным схемам. Последний процесс в мышцах, вследствие очень низкой активности фермента глицеролкиназы, идет через образование глицерол-3-фосфата, в основном, из глюкозы. Кроме того, в мышцах могут активно утилизироваться кетоновые тела.

Почки (как и энтероциты стенки кишечника и гепатоциты) также являются местом интенсивного окисления и синтеза жирных кислот и триглицеридов по описанным выше схемам. Здесь также могут активно утилизироваться кетоновые тела.

1.4.Центральная архитектоника.

Интегральным центром регуляции, как и других видов обмена, является центр голода и насыщения, объединяющий нейроны, расположенные в коре больших полушарий, лимбической системе, ретикулярной формации и гипоталамусе. Основную роль нейроэндокринного центра регуляции липидного обмена играют ядра гипоталамуса. В нейронах гипоталамуса осуществляется анализ информации о качественном и количественном составе липидов, и на основе этого формируются регуляторные сигналы, которые обеспечивают адекватность активности тех или иных функциональных систем к метаболическим (липидным) потребностям организма.

Кроме нервнорефлекторных структур вегетативной нервной системы в центральной архитектуре ФС липидного обмена широко представлены структуры и эндокринной системы. Гормоны принимают участие в поддержании в крови необходимого уровня липидов. Гормоны гипоталамуса, гипофиза, поджелудочной, щитовидной железы, гормоны надпочечников оказывают прямое регулирующее влияние на активность липидных метаболических процессов.

Гипоталамус через секрецию системы релизинг-факторов (7 стимуляторов-либерины, 3 ингибитора-статины) регулирует секрецию гипофизом ряда тропных гормонов.

Аденогипофиз (передняя доля): а) кортикотропин (АКТГ) может оказывать прямое липолитическое действие на жировую ткань: повышает липолиз в жировой ткани и мобилизацию свободных жирных кислот, б) соматотропин (СТГ) активизирует мобилизацию липидов из жировых депо и распад высших жирных кислот в тканях, в) пролактин активизирует синтез жиров, г) липотропин (ЛТГ) обладает жиромобилизующим действием (активация триацилглицерол-липазы).

Надпочечники: а) глюкокортикоиды (кортизол) стимулируют катаболизм липидов (подавляют липогенез), б) катехоламины (адреналин) стимулирует липолиз, бета-окисление, окислительное фосфорилирование (эффекты противоположны инсулину).

Щитовидная железа: трийодтиронин — активация липолиза и окисления липидов в клетках (гиполипидемия), активация синтеза и экскреции холестерина, повышение теплообразования.

Поджелудочная железа:

1. Инсулин: а) стимуляция синтеза свободных жирных кислот из глюкозы, б) стимуляция синтеза триглицеридов, в) подавление липолиза, г) активация окисления кетоновых тел.

2. Глюкагон: а) активация липолиза и торможение липогенеза, б)

активация синтеза кетоновых тел и торможение их окисления в печени.

3. Соматостатин: за счет торможения секреции инсулина, тормозит липолиз и синтез свободных жирных кислот.

1.5. Полезный приспособительный результат.

Полезным приспособительным результатом ФС является удовлетворение в соответствии с уровнем функциональной активности энергетических и пластических потребностей организма, и поддержание на определенном уровне соержание в организме (внутренней среде) липидов. Именно это и является системообразующим фактором, на основе которого и формируются структура функциональной метаболической системы липидов.

2. Функциональные показатели и системные КТР.

Холестерин — оптимальными у взрослого человека считаются показатели ниже 200 мг/дл. Верхняя граница — 240 мг/дл, высоким считается уровень свыше 240 мг/дл. Чем выше уровень холестерина за пределами нормальных значений, тем выше риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Уровень холестерина повышен при богатом жирами рационе, приеме определенных медикаментов, беременности, наследственных заболеваниях, недостаточной функции щитовидной железы. Уровень холестерина ниже нормы (*менее 100 мг/дл*) может наблюдаться при раке, дистрофии, заболевании печени, гипертиреозе.

Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) переносят излишки холестерина со стенок сосудов обратно в печень, которая их неумолимо перерабатывает и удаляет из организма. Следовательно, тут речь идет о том, чтобы уровень ЛПВП-холестерина был достаточно высок, чтобы справиться с этой задачей. Оптимальный уровень этого показателя — **более 40 мг/дл**.

Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) производятся печенью для транспортировки холестерина по организму. Именно этот вид липидов при его излишке может создавать отложения на стенках сосудов и приводить к атеросклерозу. Оптимальный уровень ЛПНП у здоровых людей — **менее 130 мг/дл**. Показатели свыше 160 мг/дл могут спровоцировать развитие атеросклероза, инфаркта и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Триглицериды, или нейтральные жиры поступают в организм из пищи. Они служат своеобразным энергетическим запасом на случай, если организм не получает достаточно энергии извне. Триглицериды откладываются преимущественно в жировых тканях и высвобождаются при необходимости. Нормальный диапазон — от 40 до 250 мг/дл.

Оптимальным же считается уровень менее 150 мг/дл. Уровень триглицеридов повышен при злоупотреблении алкоголем, избыточном потреблении сахара и жирной пищи, диабете, ожирении.

Компенсаторно-приспособительные реакции. Обмен липидов активно регулирует ЦНС. Кора и нижележащие структуры оказывают трофическое влияние на жировую ткань через симпатический или парасимпатический отделы ВНС, а также посредством гуморальной (эндокринной) регуляции. Так симпатическая стимуляция приводит к выбросу в ткань, в том числе, и жировую норадреналина, который активирует липолиз и мобилизацию ЖК из депо и повышение их содержания в крови. С другой стороны, нейроэндокринная стимуляция секреции надпочечниками адреналина и поджелудочной железой глюкагона приводит к тому же эффекту, через активацию аденилатциклазы. Повышенная секреция СТГ также приводит к стимуляции липолиза, но посредством индукцирования синтеза аденилатциклазы. Инсулин оказывает противоположное адреналину и глюкагону действие: он стимулирует фосфодиэстеразу, которая уменьшает концентрацию цАМФ в клетке, чем тормозится активация липаз. Тироксин, половые гормоны также оказывают влияние на липидный обмен (см. выше).

3. Основные патологические состояния и саногенетические реакции.

Нарушения липидного обмена возможны уже на стадии переваривания и всасывания липидов. Это может быть связано с недостатком ферментов их гидролиза (дефицит панкреатической липазы и или желчных кислот). При нарушении механизмов всасывания кишечной стенки, образовавшиеся моноглицериды и ЖК, могут не всасываться. Могут наблюдаться нарушение процесса перехода жира в кровь. Недостаток активности липопротеинлипазы крови нарушает переход ЖК из хиломикронов плазмы в клеточные жировые депо (не расщепляются триглицериды). Кетонемия является также признаком нарушения липидного и, даже в большей степени, углеводного обмена. Механизм кетонемии заключается в том, что в условиях резкой активации утилизации липидов (недостаток инсулина, голодание), повышается образование кетоновых тел и, прежде всего, в печени, клетки которой (см. выше) не способны к альтернативной утилизации промежуточных продуктов бета-окисления — кетоновых тел. В результате этого, повышенное их количество появляется в крови, но клетки периферических органов, способные к альтернативной утилизации кетоновых тел не справляются с повышенным их объемом.

В результате перекисного окисления ЛПНП и ЛПОНП в клетках сосудистой стенки (в малой степени этот процесс может протекать и в плазме крови), образуются перекисно модифицированные ЛПНП. Иногда модификация ЛПНП перекисным окислением настолько сильна, что они приобретают аутоантигенные свойства. И в качестве определенной саногенетической реакции модифицированные ЛПНП и антигенлипидные-антитела комплексы быстро захватываются макрофагами на стенках сосудов. ЛПНП могут фагоцитироваться макрофагами и другими клетками мононуклеарной системы. Так как в макрофагах нет энзимов, расщепляющих холестерин, они накапливают чрезвычайно высокие его концентрации, трансформируясь при этом в так называемые пенистые клетки. Накопление метаболически низкоактивных эфиров холестерина в *пенистых клетках*, которые являются одним из компонентов атеросклеротического пропитывания интимы сосудов, есть пример образования патологического круга на базе СГР.

При цитотоксической гибели видоизмененных макрофагов, накопленный холестерин изливается во внутреннюю оболочку сосуда. Местная саногенетическая защитная реакция направлена на изоляцию холестериновых отложений в сосудистой стенке, путем пролиферации ГМК, синтеза ими коллагена, и эластина — образование фиброзной капсулы (бляшки) —основного элемента атеросклеротического поражения сосуда.

В отличие от ЛПНП и ЛПОНП липопротеины высокой плотности (ЛПВП) осуществляют транспорт холестерина от периферических тканей к печени, где холестерин окисляется в желчные кислоты и выводятся из организма. Кроме этого, ЛПВП блокируют перекисную трансформацию ЛПНП и ЛПОНП. Поэтому эти процессы можно расценивать как саногенетические.

Гиперлипидемия (гиперлипидпротеинемия) — повышение в плазме крови содержания липидов (холестерина и триглицеридов).

Причинами этого состояния могут быть: а) нейрогенное ожирение (психогенный корковый и диэнцефальный подкорковый), б) избыток глюкокортикоидов (торможение липолиза на фоне активации гликогенолиза), в) инсулиновая недостаточность (активация липолиза на фоне торможения липогенеза), гипотиреоз; г) липодистрофии, дисгаммаглобулинемии.

Саногенетические реакции. При высоком содержании ЖК в плазме крови их поглощение гепатоцитами возрастает. Усиливается синтез триглицеридов, окисление жирных кислот и образование ЛПОНП.

В результате циклов бета-окисления любая ЖК проходит последовательно стадию масляной и ацетоуксусной кислоты. В процессе спонтанного (случайного) декарбоксилирования ацетоуксусной кислоты (ацетоацетат) образуется ацетон. Все три продукта объединяются общим понятием кетоновые тела: ацетоуксусная (ацетоацетат), бета-оксимасляная (бета-оксибутират) кислоты и ацетон. Образующийся в результате бета-окисления ацетил-КоА должен включаться в цикл Кребса, но его вхождение в этот цикл связано с наличием достаточного количества оксалоацетата для образования цитрата. В печени нет систем альтернативного окисления кетоновых тел, так как митохондрии гепатоцитов не могут использовать кетоновые тела в качестве энергетического материала (низкая активность фермента диацетилазы). Поэтому митохондрии печени являются основным местом продукции кетоновых тел. При остановке цикла бета-окисления в печени (накопление ацетил-КоА), промежуточные продукты цикла — кетоновые тела могут накапливаться, выводиться в кровь и далее в периферические ткани (мышцы, почки), где быстро они быстро окисляются, так как митохондрии клеток периферических тканей (почки, мышцы) могут использовать в качестве «топлива» ацетоацетат. Но его количество может резко уменьшаться в условиях недостатка углеводов. Так при голодании или диабете он расходуется на образование глюкозы и поэтому не может соединяться с ацетил-КоА. В условиях блокады цикла Кребса путь метаболизма ацетил-КоА отклоняется в сторону образования кетоновых тел: возрастающая концентрация ацетил-КоА тормозит бета-окисление на стадии ацетоуксусной (ацетоацетата) и окси-масляной кислот. Отсюда возникло выражение: «Жиры сгорают в пламени углеводов».

Возможность использовать кетоновые тела, образованные в печени в результате бета-окисления в качестве топлива в клетках периферии позволяет последним сохранять свои запасы липидов и предохраняет организм от чрезвычайной мобилизации жирных кислот из жировых депо. Но если цикл Кребса будет остановлен не по причине отсутствия оксалоацетата или углеводов, а по другим причинам (отсутствие НАД и ФАД), или в митохондриях будет наблюдаться избыток ацетил-КоА (активация гликолиза или бета-окисления), то в качестве СГР будет активирован биосинтез насыщенных жирных кислот.

Избыток ацетил-КоА отводится из митохондрий с помощью оксалоацетата и образованного ими цитрата, который, диффундируя через митохондриальную мембрану и поступая в цитозоль, стимулирует там синтез ЖК. В цитозоле цитрат, взаимодействуя с HS-КоА и АТФ,

распадается с высвобождением оксалоацетата, который возвращается в митохондрии, и ацетил-КоА, с использованием НАДФН2 превращается путем обратного бета-окисления в пальмитиновую кислоту.

Информация о повышенном содержании ЖК и, главное, ТГ (перегрузка депо) передается на мембранно-связанные рибосомы шероховатого эндоплазматического ретикулума гепатоцитов, что и является сигналом для начала синтеза белка апопротеина. Синтезированный, белок встраиваясь в мембрану и соединяясь с ее участком, состоящим из фосфолипидов бислоя, в последующем отрывается от шероховатого ретикулума. Белокфосфолипидный комплекс поступает в гладкий эндоплазматический ретикулум, где и соединяется с ТГ и эстерифицированным холестерином. Образованные незавершенные комплексы ЛПНОП поступают в аппарат Гольджи и секреторные везикулы, а далее к поверхности клетки, где путем экзоцитоза они выделяются из клетки. В крови за счет переноса апопротеина С из ЛПНП на незавершенные комплексы ЛПНОП достраиваются. В гладком эндоплазматическом ретикулуме, где синтезируются липидные компоненты, происходит сборка ЛПОНП. Таким образом, осуществляется выведение из клетки излишних запасов ТГ и ЖК.

Еще одним дополнительным путем выведения излишков ЖК и глицерина из ткани печени является синтез фосфолипидов. Соединение глицерина, ЖК, неорганических фосфатов и азотистых соединений (холин). При недостатке холина (азотистые основания-доноры метильных групп: метионин) синтез фосфолипидов в печени становится невозможным и происходит отложение нейтрального жира (жировая инфильтрация печени- жировая дистрофия).

Холестерин в основном синтезируется в печени по принципу отрицательной обратной связи из ацетил-КоА, при достаточном поступлении холестерина с пищей синтез подавляется. Часть синтезированного холестерина выделяется из организма через ЖКТ вместе с желчью, другая часть превращается в желчные кислоты и используется в других органах для синтеза различных соединений, в частности, стероидных гормонов. В результате перекисного окисления ЛПНП и ЛПОНП в клетках сосудистой стенки (в малой степени этот процесс может протекать и в плазме крови), образуются перекисно модифицированные ЛПНП. Иногда модификация ЛПНП перекисным окислением настолько сильны, что они приобретают аутоантигенные свойства.

Модифицированные ЛПНП и антигенлипидные-антитела комплексы быстро захватываются макрофагами ткани стенки сосудов. Так ка

в макрофагах нет энзимов, расщепляющих холестерин, они накапливают чрезвычайно высокие его концентрации, трансформируясь при этом в так называемые пенные клетки. При цитотоксической гибели видоизмененных макрофагов, накопленный холестерин изливается во внутреннюю оболочку сосуда. Местная защитная реакция направлена на изоляцию холестериновых отложений в сосудистой стенке, путем пролиферации ГМК, синтеза ими коллагена, и эластина — образование фиброзной капсулы (бляшки) —основного элемента атеросклеротического поражения сосуда. В отличие от ЛПНП и ЛПОНП липопротеины высокой плотности (ЛПВП) осуществляют транспорт холестерина от периферических тканей к печени, где холестерин окисляется в желчные кислоты. Кроме этого, ЛПВП блокируют перекисную трансформацию ЛПНП и ЛПОНП.

III. ПОДСИСТЕМА ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ

Метаболизм углеводов в организме человека включает в себя следующие процессы:

1. Гидролиз в ЖКТ полисахаридов пищи до моносахаридов, с последующим их всасыванием. Организм получает углеводы в виде растительного полисахарида крахмала и в виде животного полисахарида гликогена, которые в ЖКТ расщепляются и всасываются в виде моносахаридов: глюкозы, фруктозы, лактозы и галактозы.

2. Синтез и распад гликогена в клетках. При избытке глюкозы в тканях и, прежде всего, печени образуется гликоген (резервная форма хранения). По мере снижения уровня глюкозы в крови, происходит расщепление гликогена до глюкозы и поступление ее в кровь, с последующей ее утилизацией клетками тканей.

3. Гликолиз (анаэробный —молочная кислота, аэробный-пируват).

4. Аэробный метаболизм пирувата (цикл Кребса)

5. Прямое аэробное окисление глюкозы (пентозофосфатный цикл)

6. Взаимопревращение гексоз

7. Глюконеогенез — образование углеводов из неуглеводных веществ (молочная, пировиноградная кислота, аминокислоты, глицерин и т. д.). Ферменты этого процесса (глюконеогенез) начинают синтезироваться только при истощении запасов гликогена.

Кроме обеспечения энергетических процессов глюкоза является источником пластических материалов. В ходе ее окисления образуются промежуточные продукты-пентозы, которые входят в состав нуклеотидов и нуклеиновых кислот (рибоза и дезоксирибоза). Углеводы входят в состав

структурных белков (гликопротеины), структурных компонентов межклеточного вещества и клеток гликолипидов, гликозаминогликанов. Глюкоза необходима для синтеза некоторых АМК, синтеза и окисления липидов. Организм человека нуждается только в одном из производных углеводов — аскорбиновой кислоте (витамин С), которая не может синтезироваться в организме человека.

1. Морфофункциональное строение и основные функции.

1.1. Рецепция результата.

Как у любой функциональной системы у ФС углеводного метаболизма имеется система периферических рецепторов (внутриклеточные, мембранные клеточные, и тканевые хеморецепторы), реагирующих на концентрацию углеводных первичных субстратов и метаболитов в клетках, интерстиции и периферической крови. Можно предположить на мембранах клеток наличие рецепторов, оценивающих углеводный состав околоклеточной среды вокруг себя. Эту функцию могут выполнять специализированные мембранные рецепторы распознавания, захвата и активного трансмембранного переноса глюкозы. Известны специальные рецепторы в печени чувствительные к концентрации углеводов. Известны глюкорекцепторы на нейронах гипоталамуса и гепатоцитов.

Кроме периферических хеморецепторов в ФС имеются и центральные рецепторы — (гипоталамические) нейросенсоры. Они могут реагировать как на собственно концентрацию тех или иных веществ, в омывающей их жидкости, так и на клеточные информационные химические сигналы (клеточные метаболиты), являющиеся маркерами того или иного метаболического сдвига в клетках различных органов и тканей. Например, на изменение уровня активности глюкозы повышается активность тех или иных гипоталамических нейронов.

1.2. Обратная афферентация.

В качестве афферентного информационного канала используется нервнорефлекторные структуры (вегетативная нервная система). Возбуждение определенных хеморецепторов может трансформироваться в возбуждение определенных гипоталамических нейронов. Точно также недостаток углеводов может быть отмечен как непосредственно по ее уровню в крови специальными глюкозочувствительными нейронами гипоталамуса, которые изменением уровня своей импульсации могут активировать или затормозить те или иные нейроэндокринные эффекторные структуры.

Но и гуморальный фактор в организации афферентной импульсации имеет немаловажное значение. При недостатке глюкозы в клетке,

возникающий энергодефицит может приводить к различным внутриклеточным нарушениям, в частности к развитию процесса гипоксии (накопление недоокисленных продуктов). В результате этого образование и выделение клетками ряда химических агентов — информационных молекул, может сопровождаться качественным изменением их уровня в крови, что может инициировать возбуждение определенных гипоталамических сенсорных нейронов, формирующих мотивацию голода.

1.3.«Исполнительные структуры».

Расщепление животного гликогена и крахмала начинается в полости рта (α -амилаза) с образованием декстринов и мальтозы. В кислая среда желудка блокирует действие α -амилазы. Дальнейший гидролиз гликогена, крахмала и образовавшихся ранее декстринов до мальтозы проходит в тонком кишечнике (панкреатическая α -амилаза, амило-1,6-глюкозидаза, олиго-1,6-глюкозидаза). Мальтоза также быстро распадается на 2 молекулы глюкозы (α -глюкозидаза). Кроме мальтозы в продуктом гидролиза является и сахароза, которая тоже гидролизуется на фруктозу и глюкозу. Молочная лактоза расщепляется на глюкозу и галактозу (лактаза). Все образовавшиеся продукты всасываются в энтероциты (активный транспорт) микроворсинок стенки кишки и затем попадают в кровь. Более 90% попавших в кровь моносахаридов доставляются в печень. Оставшаяся их часть поступает в лимфатическую и далее в венозную систему. Поступившая из ЖКТ фруктоза и галактоза в печеночных клетках превращается в глюкозу. В печени значительная часть глюкозы превращается в гликоген который откладывается в гепатоцитах и скелетных мышцах (основное место депонирования), а также в клетках других тканей (в меньшей степени) в виде гранул в цитозоле клеток, содержащих кроме гликогена и ферменты его синтеза (гликогенсинтетаза) и распада (α -фосфоорилаза). Синтез гликогена (гликогенез) — сложный многоступенчатый процесс катализуемый каскадом ферментов с затратами энергии.

Распад глюкозы (гликолиз) может происходить 2 путями. Анаэробно образуется пируват, который в аэробных условиях проникает в митохондрии, где в цикле Кребса полностью окисляется до CO_2 и воды. Но если содержание кислорода недостаточно, то пируват превращается в лактат. Анаэробный гликолиз в отсутствие кислорода — единственный процесс в организме животных, поставляющий энергию. В процессе многоступенчатого анаэробного гидролиза глюкозы, протекающего в цитоплазме клеток, используется 11 ферментов.

Глюконеогенез, процесс ключевым продуктом которого является

пируват (все остальные: промежуточные продукты цикла Кребса, молочная кислота, глицерол, гликогенные АМК проходят его стадию). Наиболее интенсивно процесс глюконеогенеза протекает в клетках печени и почек (корковый слой). Большинство стадий глюконеогенез представляет собой обращение реакций гликолиза (кроме трех) и требует затрат энергии. Первый этап этого процесса протекает в митохондриях, в дальнейшем промежуточный продукт малат легко выходит из митохондрий (для предшественников мембрана митохондрий не проницаема). В цитозоле клетки малат вновь преобразуется в оксалоацетат, который в дальнейшем в результате цепи последовательных реакций образуется глюкозо-6-фосфат, восстанавливающийся до глюкозы.

Аэробный метаболизм пирувата. Клетки, к которым плохо поступает кислород (жировые депо, соединительно-хрящевая ткань и т. д.) при достаточно низкой функциональной активности могут частично или полностью существовать за счет энергии гликолиза. Но при высокой функциональной активности и достатке кислорода образовавшийся в результате гликолиза пируват может в ходе окислительного декарбоксилирования переходить в ацетил-КоА. Окисление пирувата до ацетил-КоА проходит с помощью ферментов пируватдегидрогеназного комплекса матрицы митохондрий (3 фермента и 5 коферментов). Образовавшийся ацетил-КоА далее гидролизуется в цикле Кребса здесь же в митохондрии. Цикл Кребса (цикл трикарбоновых кислот) является центром, в который сходятся практически все метаболические пути организма, так как ацетил-КоА является продуктом энергетического катаболизма белков, жиров и углеводов. Цикл состоит из 8 последовательных реакций. В начале при присоединении ацетил-КоА к оксалоацетату образуется лимонная кислота, или цитрат (еще одно название цикла). Далее цитрат путем ряда дегидрирований и декарбоксилирований опять превращается в оксалоацетат (полный круг). Для работы цикла постоянно требуются коферменты НАД и ФАД, которые в процессе цикла переходят в восстановленное состояние (присоединяют H: НАДН и ФАДН₂). Для продолжения процесса они должны постоянно окисляться, то есть отдавать водород. Это окисление и происходит в системе переносчиков электронов и протонов в дыхательной цепи ферментов, локализованных в мембране митохондрий. В результате полного оборота молекула ацетил-КоА полностью сгорает с образованием одной молекулы ГТФ (равносильно одной молекуле АТФ), НАДН, ФАДН₂, СО₂, и воды. В результате окисления одной молекулы ацетил-КоА в цикле Кребса и дальнейшего окислительного фосфорилирования образуется 12 молекул

АТФ. А при комплексном расщеплении одной молекулы глюкозы в тканях (анаэробный и аэробный гликолиз) синтезируется 38 молекул АТФ. Переход от анаэробного гликолиза к аэробному (эффект Пастера) более эффективному пути утилизации глюкозы осуществляется по конкурентному механизму за АДФ, который используется для синтеза АТФ.

Пентозофосфатный путь окисления углеводов начинается с общего с гликолизом предшественника — глюкозо-6-фосфата. Если он изомеризируется во фруктозо-6-фосфат, который во второй раз фосфорилируется и превращается во фруктозо-1,6-бифосфат, то в дальнейшем распад глюкозы идет по обычному гликолитическому пути с образованием пирувата и ацетил-КоА, который в дальнейшем сгорает в цикле Кребса и окислительного фосфорилирования. Но если второго фосфорилирования фруктозо-6-фосфат не происходит, то фосфорилированная глюкоза может подвергаться прямому окислению до фосфопентоз. Реакции этого цикла протекают в цитозоле. В норме доля пентозофосфатного цикла невелика. Его роль в норме исчерпывается поставкой восстановленных НАДФН, необходимых для биосинтеза жирных кислот и холестерина, а также этот цикл поставляет строительный материал — пентозофосфаты для синтеза коферментов и нуклеиновых кислот (синтез РНК, ДНК). Образовавшийся в результате первой же реакции НАДФН, используется в цитозоле на восстановительные синтезы и, как правило, не участвует в митохондриальном окислительном фосфорилировании. Но при патологии удельный вес этого цикла возрастает.

1.4.Центральная архитектоника.

Как и в других функциональных системах обмена интегративным нейроэндокринным центром регуляции метаболизма углеводов являются центры голода и насыщения, которые объединяют нейроны, расположенные в коре больших полушарий, лимбической системе, ретикулярной формации и гипоталамусе. Роль водителя ритма играет гипоталамус. Именно здесь локализованы полисенсорные нейроны регистрации важнейших гомеостатических констант организма. При уменьшении уровня глюкозы в крови возбуждаются определенные гипоталамические нейроны, которые через парасимпатическую стимуляцию поджелудочной железы усиливают секрецию инсулина. При уменьшении концентрации глюкозы в крови стимулируются нейроны, повышающие активность симпатического отдела вегетативной нервной

системы. Это сопровождается прямой стимуляцией распада гликогена и опосредованной стимуляцией этого процесса через усиление секреции в мозговом слое надпочечников норадреналина и адреналина, а также глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы.

Кроме нервнорефлекторных структур вегетативной нервной системы в центральной архитектуре этой ФС широко представлены органы и эндокринной системы. Гормоны принимают участие в поддержании в крови необходимого уровня глюкозы. Гормоны гипоталамуса, гипофиза, поджелудочной, щитовидной железы, гормоны надпочечников оказывают прямое регулирующее влияние на активность метаболических процессов.

Гипоталамус через секрецию системы релизинг-гормонов регулирует секрецию гипофизом ряда тропных гормонов.

Аденогипофиз:

1. **Кортикотропин (АКТГ)** активирует глюконеногенез в печени, стимулирует секрецию корой надпочечников глюкокортикоидов.

2. **Соматотропин (СТГ)** секретируется под действием гипоталамического соматолиберина и соматостатина. Стимулируют его секрецию также изменение обмена веществ (гипогликемия — активирует, а гипергликемия — тормозит). Уменьшает проницаемость клеточных мембран для глюкозы, усиливается глюконеогенез, активирует секрецию глюкагона. В результате всего этого уровень сахара в крови увеличивается. СТГ может увеличивает секрецию и инсулина, но с одновременной активацией инсулиназы в печени (механизм развития гипофизарного диабета). СТГ действует, опосредовано через гормоны печени и костной ткани (соматомедины). Поскольку эффекты их сходны с эффектами инсулина (но рецепторы для инсулина другие) их назвали инсулиноподобные факторы роста (ИФР). ИФР облегчают утилизацию глюкозы. При длительном действии СТГ проявляются его контринсулярные черты: гипергликемия в тканях (стимуляция распада гликогена, угнетение утилизации глюкозы через секрецию глюкагона). Надпочечники вырабатывают, расположенными в мозговом слое светлыми (секретируют адреналин) и темными (секретируют норадреналин) хромоаффинными клетками, имеющие эмбриональное сродство к нервным клеткам. На долю адреналина приходится 90% всех секретируемых катехоламинов.

Основным источником образования катехоламинов служит аминокислота тирозин (тирозин- ДОФА- дофамин -норадреналин- адреналин). Метаболизм катехоламинов происходит с помощью фермента моноаминоксидазы (МАО), осуществляющей дезаминирование внеклеточно в плазме и фермента катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ).

Выделяемые в кровь адреналин и норадреналин разрушаются очень быстро — время их полужизни составляет 30 секунд. Регуляция секреции норадреналина и адреналина осуществляется через симпатические преганглионарные волокна от возбужденных задних ядер гипоталамуса через возбуждение симпатических центров грудного отдела.

Катехоламины (адреналин) секретируется в большем количестве, чем норадреналин, но в покое норадреналина в крови больше (вымывается из симпатических окончаний). Адреналин имеет большее сродство к бета-РЦ, норадреналин — к альфа-РЦ. Адреналин вызывает расщепление гликогена и подавление его синтеза, тормозит потребление глюкозы клетками, стимулирует липолиз, бета-окисление, окислительное фосфорилирование (эффекты противоположны инсулину).

Глюкокортикоиды (кортизол), продуцируются пучковой зоной надпочечников, стимулируют гликогенолиз (из АМК) и подавляют утилизацию глюкозы в тканях (снижают чувствительность клеток к инсулину) и как следствие гипергликемия (механизм развития стероидного диабета).

Щитовидная железа (трийодтиронин) - гипергликемия за счет распада гликогена (активирует секрецию инсулина), повышение потребления и окисления глюкозы в клетках, активация инсулиназы печени, активации симпатических эффектов (повышение чувствительности к КА и подавления активности моноаминоксидазы (фермент, разрушающий НА), снижение эффективности энергетического обмена (повышение теплообразования).

Поджелудочная железа (инсулин, глюкагон, соматостатин) секретирует гормоны, контролирующие уровень сахара в крови: Для нормальной секреции поджелудочной железы необходим нормальный уровень тиреоидных и половых гормонов, а также кортикостероидов.

Инсулин оказывает влияние на углеводный обмен, вызывая: а) повышение проницаемости клеток мышц и жировой ткани для глюкозы, б) активацию утилизации глюкозы клетками (активация гликолиза), в) повышение интенсивности окислительного фосфорилирования, г) подавление распада и стимуляция синтеза гликогена, д) угнетение гликогенолиза. Мишенями для инсулина являются все клетки тканей, кроме нервных клеток. Суммарный результат различных метаболических эффектов инсулина сводится к понижению концентрации глюкозы в крови. Секреция инсулина стимулируется высокой концентрацией в крови глюкозы и АМК, а угнетается адреналином. В клетках печени глюкоза под влиянием инсулина превращается в гликоген и ее содержание в крови снижается. Инсулин ингибирует ферменты, расщепляющие гликоген,

благодаря чему высокий уровень инсулина способствует консервации гликогена. За счет быстрого синтеза гликогена и подавления гликогенолиза концентрация глюкозы в крови, повышающаяся после приема пищи, быстро возвращается к нормальному уровню. Когда клеткам тканей требуется энергия в промежутках между приемами пищи, гликоген опять превращается в глюкозу. При нормальном питании около 60% потребляемой глюкозы временно под влиянием инсулина превращается в гликоген.

Печень может запастись под действием инсулина лишь ограниченное количество гликогена. Излишки поступившей в печень глюкозы превращаются в жир. Это также является результатом прямого действия инсулина, а образующиеся при этом жирные кислоты (ЖК) транспортируются кровью в жировую ткань, где они и хранятся.

Глюкагон в основном действует на печень — главное депо гликогена. Основное действие — антагонист инсулина. Секретируемый альфа-клетками, действуя паракринным путем, на бета-клетки, он угнетает секрецию инсулина. Глюкагон стимулирует расщепление гликогена в печени (гликогенолиз), обеспечивая, таким образом, быстрое повышение концентрации глюкозы в крови при чрезмерном ее падении. Секреция глюкагона подавляется высокой концентрацией глюкозы в крови и стимулируется ее падением.

Соматостатин паракринным путем также угнетает секрецию инсулина бета-клетками и глюкагона альфа-клетками. Секреция соматостатина стимулируется высоким уровнем глюкозы, АМК и ЖК, а также гормонами ЖКТ. Угнетает также моторно-секреторную активность ЖКТ. Таким образом, основное действие направлено на подавление пищеварительной активности, и, следовательно, на предотвращение колебаний уровня сахара в крови.

1.5.Полезный приспособительный результат.

Полезным приспособительным результатом ФС — является удовлетворение в соответствии с уровнем функциональной активности метаболических (энергия, пластические материалы) потребностей организма, и поддержание на определенном уровне содержание в организме (внутренней среде) углеводов.

2. Функциональные показатели и системные КПР.

Показатели углеводного обмена:

1. Глюкоза (цельная капиллярная кровь) — 3,38 — 5,55 ммоль/л

2. Глюкоза (плазма) 4,22 — 6,11 ммоль/л
3. Сиаловые кислоты- 2,0—2,33ммоль/л 135 — 200 усл. ед
4. Связанные с белком гексозы — 5,8 — 6,6 ммоль/л
5. Связанные с серомукоидом гексозы -1,2 — 1,6 ммоль/л
6. Гликозилированный гемоглобин -4,5 — 6,1 молярных %
7. Молочная кислота — 0,99 — 1,75 ммоль/л

В ФС углеводного обмена могут возникать 2 диаметрально противоположных состояния: *гипо- и гипергликемия*.

Гипогликемия — состояние, характеризующееся снижением уровня глюкозы в крови ниже 65мг% или 3,58ммоль/л,

Компенсаторно-приспособительные реакции при гипогликемии:

1.Формирование пищевой мотивации (голод) и соответствующей поведенческой реакции при активации нейронов гипоталамического пищевого центра.

2. Анаэробный гликолиз -прямая стимуляция распада гликогена (гликогенолиз) симпатической нервной системой и стимуляция ей же секреции мозговым слоем надпочечников норадреналина и адреналина.

3. Повышенная секреция катехоламинов с проявлением основных эффектов:

А) Печень — стимуляция гликогенолиза, липолиза и глюконеогенеза (через β_2 -адренорецепторы),

Б) Жировая ткань — стимуляция липолиза (через бета 2-АР),

В) Скелетные мышцы — стимуляция гликогенолиза,

Г) Поджелудочная железа — уменьшение секреции инсулина (альфа 2-АР), увеличение секреции глюкагона (бета 2-АР),

4.Торможение секреции инсулина и стимуляция секреции глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы (баланс в крови в пользу последнего) — стимуляция гликогенолиза в печени.

При низком уровне инсулина в крови глюкоза потребляется только клетками ЦНС, так как нейроны не нуждаются в инсулине для ее утилизации, как клетки почек, скелетной и сердечной мускулатуры и других органов.

В отличие от синтеза его распад гликогена осуществляется довольно оперативно. Фосфорилаза α (активная форма) расщепляет гликоген с образованием фосфорного эфира глюкозы (глюкозо-1-фосфат) без промежуточного гидролиза на более крупные обломки гликогена. Возбуждение симпатической системы (норадреналин синапсов) с одновременным повышением функции гипофиза, мозгового слоя надпочечников (адреналин), щитовидной (Т3, Т4) и поджелудочной

(глюкагон) железы активирует распад гликогена (гликогенолиз). Эффект гидролиза гликогена реализуется через активацию клеточной аденилатциклазы и образования цАМФ, который активирует протеникиназы. Последние активируют гликогенсинтазы и фосфорилазы, одновременно блокируя ферменты синтеза гликогена.

Для резкого увеличения скорости распада гликогена имеется специальный дополнительный механизм. Кроме (активная форма) имеется и ее не активный аналог — фосфорилазы β . При необходимости с затратами энергии АТФ неактивная форма может быть переведена в активную форму — фосфорилазу α (киназа фосфорилазы). Этот процесс активации инициируется дополнительным количеством глюкагона и адреналина. При необходимости этот процесс может протекать и в обратном направлении. Но образовавшаяся глюкоза-1-фосфат и в дальнейшем трансформированная в глюкозо-6-фосфат (фосфоглюкомутаза-также регулируемый фермент) не могут выйти из клетки, так как ее мембрана проницаема только для неэстерифицированной (т.е. цельной) глюкозы. Поэтому либо глюкозо-6-фосфат используется внутри клетки в процессе анаэробного гликолиза, либо регулируемый фермент глюкозо-6-фосфатаза быстро гидролизует глюкозо-6-фосфат до глюкозы, которая свободно покидает клетку.

Таким образом, можно сказать, что существует целый каскад регулируемых процессов запасаания промежуточных продуктов гидролиза глюкозы. Следует также заметить, что весь этот комплекс работает в обе стороны: синтез и распад гликогена. В процессе анаэробного гликогенолиза образуется 3 молекулы АТФ (энергетически более эффективен, чем гликолиз). Но много АТФ тратится на перевод в активную форму фермента фосфорилазы β , без которого мощность гликогенолиза не высока. Поэтому энергетически более выгоден анаэробный гликолиз.

Скорость гликолиза в целом определяется скоростью реакции перехода фруктозо-6-фосфат во фруктозо-1,6-бисфосфат. Эта реакция практически необратима и является наиболее медленно текущей реакцией всего процесса гликолиза. Фермент, который катализирует эту реакцию фосфофруктокиназа ингибируется АТФ а активируется АМФ. При увеличении содержания АТФ ее активность тормозится и гликолиз останавливается и наоборот. В результате анаэробных преобразований образуется пируват, который, используя образовавшийся на ранних ступенях восстановленный НАДН преобразуется в лактат. В результате анаэробного гликолиза образуется 2 молекулы АТФ (субстратное фосфорилирование). Контроль анаэробного гликолиза осуществляется

также ферментом лактатдегидрогеназа (ЛДГ), катализирующая переход пирувата в лактат. Изоформы ЛДГ1 и ЛДГ2 ингибируются небольшим количеством пирувата, а ЛДГ4 и ЛДГ5 довольно устойчивы к высоким концентрациям пирувата. Отсюда, в тех тканях, где широко используется анаэробный гликолиз, например, скелетных мышцах преобладают изоформы ЛДГ4 и ЛДГ5. В тканях с преобладанием аэробного гликолиза (сердце, почки и др.) преобладают изоформы ЛДГ1 и ЛДГ2. Ингибирование ЛДГ способствует более полному окислению пирувата (ацетил-КоА) в цикле Кребса. Таким образом, гликолиз поставляет АТФ и строительные блоки для синтеза клеточных компонентов. Кроме того, ацетил-КоА служит исходным материалом для многих процессов биосинтеза. Следует особо отметить необратимость образования ацетил-КоА из пирувата.

Регуляция глюконеогенеза осуществляется через ряд узловых реакций. Переход пирувата в оксалоацетат катализируемый пируваткарбоксилазой. Последняя почти полностью лишена активности в отсутствие ацетил-КоА. При накоплении в клетке этого энергетического субстрата (ацетил-КоА является продуктом окисления пирувата) усиливается глюконеогенез. Если в процессе гликолиза высокий уровень АТФ и низкий уровень АМФ ингибировали процесс в целом, то высокий уровень АТФ и низкий уровень АМФ, напротив, активируют процесс глюконеогенеза (активация фосфофруктокиназы), благодаря чему два этих процесса находятся в реципрокных отношениях. Регулируется соотношение этих процессов через внутриклеточный биосинтез фруктозо-2,6-бисфосфата, который активирует фосфофруктокиназу (активация глюконеогенеза) и ингибирует фруктозо-1,6-бисфосфатазу (торможение гликолиза). Биосинтез фруктозо-2,6-бисфосфата регулирует, так называемый, бифункциональный фермент. Сам этот фермент регулируется всеми нейроэндокринными стимулами (симпатические влияния, глюкагон, адреналин) через цАМФ-зависимое протеинкиназное фосфорилирование. Его активное фосфорилирование приводит к увеличению его фосфатазной и снижению фосфокиназной активности (активация гликолиза и ингибция глюконеогенеза). Глюконеогенез может регулироваться и непрямым путем: изменение активности фермента анаэробного гликолиза пируваткиназы (получение пирувата), который ингибируется высокой концентрацией АТФ и некоторыми АМК (достаточная энергообеспеченность клетки). И, как следствие этого ингибирования стимулируется глюконеогенез. Между гликолизом при функциональной активности клеток тканей и, главным образом, мышц и глюконеогенезом в печени существует функционально

подвижная связь. При высокой функциональной активности, в результате усилившегося анаэробного гликолиза, образующаяся в большом количестве молочная кислота диффундирует в кровь и доставляется в печень, где значительная ее часть превращается в глюкозу (глюконеогенез).

В аэробных условиях регенирирование НАД (его окисление) и синтез АТФ из АДФ и значительно эффективнее. Резкое уменьшение количества АДФ и увеличение АТФ в присутствии кислорода ведут к подавлению анаэробного гликолиза (см. выше).

Считается, что пентозофосфатный путь и цитозольный гликолиз взаимосвязаны и способны переключаться друг на друга в зависимости от концентрации промежуточных продуктов в клетке. Взаимодействие гликолитического и пентозофосфатного путей обеспечивает возможность постоянного приспособления концентраций НАДФН, АТФ и строительных блоков (пентозы и пируват) для удовлетворения потребностей клетки. Инсулин контролирует баланс процессов гликолиза и глюконеогенеза. Инсулин — индуктор синтеза ключевых ферментов гликолиза: гексокиназы, фосфофруктокиназы и пируваткиназы. Он также индуцирует синтез фермента гликогенсинтазы. Одновременно инсулин репрессирует синтез ферментов глюконеогенеза. Индукторами синтеза ферментов глюконеогенеза служат глюкокортикоиды.

Регуляция метаболизма углеводов осуществляется рядом факторов, регулирующих активность ферментов, среди которых: концентрация субстратов, метаболитов, кислородный режим, температура, проницаемость биологических мембран, концентрация коферментов.

Кроме КПР собственно этой ФС, могут наблюдаться КПР и со стороны других ФС, в частности: а) сердечно-сосудистая система: увеличение ЧСС, УО и проводимости (бетта1-АР), вазоконстрикция (альфа-АР) или вазодилатация артериол скелетных мышц, коронарных артерий и вен (бетта2-АР), б) почки: стимуляция секреции ренина (бетта1-АР), в) ЖКТ: снижение сократимости (бетта1-АР), сокращение сфинктеров (альфа), увеличение всасывания и переваривания.

Гипергликемия — состояние, характеризующееся увеличением уровня содержания глюкозы в плазме крови более 120 мг%, или 6,05 ммоль/л. Она может быть алиментарной. К гипергликемии может приводить раздражение серого бугра гипоталамуса, чечевичного ядра и полосатого тела базальных ядер большого мозга. Психическое перенапряжение, эмоции могут повышать содержание глюкозы в крови. Гипергликемия возникает также при болевых ощущениях, во время приступов эпилепсии и т. д.

Компенсаторно-приспособительные реакции при гипергликемии:

1. Избыток глюкозы в крови воротной вены поглощается гепатоцитами, в которых активируются ферменты превращающие глюкозу в гликоген, резервную форму ее хранения. Процесс образования гликогена наличествует и в мышцах.

2. Избыток глюкозы в крови активирует повышенную секрецию бета—клетками островков Лангерганса поджелудочной железы инсулина, который повышает проницаемость клеточных мембран для глюкозы, активирует в печени и мышцах процессы переход глюкозы в гликоген и одновременно тормозит его распад и глюконеогенез.

3. Под влиянием инсулина в жировых клетках из глюкозы синтезируются жиры повышения.

4. Подавление выделения СТГ (повышение уровня глюкозы, жирных кислот, кортизола)

3. Патология углеводного обмена и сангогенетические реакции.

Патология углеводного обмена может быть представлена совокупностью нарушений катаболических и анаболических превращений углеводов. Нарушения катаболизма углеводов могут возникать в результате нарушения переваривания и всасывания углеводов в кишках, глюконеогенеза и гликогенолиза в печени и дальнейшего превращения глюкозы в пировиноградную кислоту, катализируемого ферментами гликолиза.

Нарушение ферментативного расщепления полисахаридов в кишках встречается сравнительно редко, поскольку амилаза вырабатывается слюнными, кишечными и поджелудочной железам. При ахилии действие амилазы слюны продолжается и в желудке. В некоторых случаях, особенно при нарушении гормональной регуляции, воспалении слизистой оболочки, отравлениях ядами (монойодацетатом, флоридзином) могут нарушаться процессы всасывания моносахаридов в кишках. Большинство моносахаридов в клетках кишок фосфорилируется гексокиназой. Нарушение процессов фосфорилирования неблагоприятно сказывается на всасывании углеводов.

Нарушения анаболизма углеводов проявляются нарушениями синтеза и депонирования гликогена в печени. При миастении, гипоксии отмечается нарушение глюконеогенеза. При охлаждении, перегревании, боли, судорогах, эмоциях может усиливаться гликогенолиз, при сахарном диабете — глюконеогенез. Существенные нарушения в углеводном обмене возникают при авитаминозах, особенно группы В, поскольку эти витамины являются коферментами многих важных ферментов.

Нарушение нервно-гормональной регуляции является наиболее частой причиной патологии углеводного обмена. Объектами регуляции являются три основных процесса углеводного обмена: а) отложение углеводов в печени и мышцах в форме гликогена и переход их в жиры (депонирование в качестве источника энергии; б) гликогенолиз, гликогеногенез и поступление в кровь глюкозы; в) расщепление глюкозы с освобождением энергии. Эти процессы тесно связаны между собой. Нарушение этой координации проявляется в виде гипер- или гипогликемии и гликозурии.

Имеется и второй путь центрального влияния нервной системы на углеводный обмен, которое распространяется к панкреатическим островкам по парасимпатическим волокнам. Нарушение гормональной регуляции углеводного обмена может возникать не только при нарушении центральных механизмов регуляции деятельности соответствующих эндокринных желез, но и при патологии самих желез или же при нарушении периферических механизмов действия гормонов. Ведущим фактором в нарушении гормональной регуляции обмена углеводов является изменение соотношения между активностью инсулина и контринсулярных гормонов. При истощении компенсаторно-приспособительных механизмов в ФС могут появиться повреждения, проявлением которых могут быть всевозможные метаболические и пластические нарушения, вследствие энергетического дефицита и недостатка пластических материалов.

Гипогликемия что часто является следствием преобладания активности инсулина над активностью контринсулярных гормонов, вследствие чего в углеводном обмене усиливаются анаболические процессы. Наиболее выраженная гипогликемия бывает при инсулиноме, избыточном введении инсулина извне. Гипогликемия наблюдается при опухолях гипоталамуса, гипофункции гипофиза, аддисоновой болезни. Она возможна при углеводном голодании, тяжелой мышечной работе (марафонский бег), поражении клеток печени, гликогенозах.

Причинами гипогликемии могут быть: а) патология печени (торможение гликогенеза и гликогенолиза), б) нарушение пищеварения (расстройстваполостного и пристеночного гидролиза и всасывания), в) патология почек (торможение почечной реабсорбции), г) эндокринопатии (гиперинсулинизм, недостаток гипергликемизирующих гормонов), д) углеводное голодание и выраженная физическая нагрузка.

Проявления гипогликемии: а) нейрогенные (нарушение сознания и зрения, головная боль, головокружение, психическая заторможенность), б) адренергические (голод, потливость, мышечная дрожь, тахикардия, повышение АД).

Механизмы гипогликемии: а) недостаток энергетического обеспечения клеток, б) изменение работы мембран и ферментов клеток, в) дисбаланс ионов и жидкости в клетках (потеря К и накопление Na, H, Са и воды), г) нарушения электрогенеза. При истощении компенсаторно-приспособительных механизмов в ФС может появиться повреждение, проявлением которого может быть всевозможные метаболические нарушения объединяемые под общим названием — диабет.

При этом могут наблюдаться определенные саногенетические реакции:

1.Повышенная секреция СТГ, спроявлением следующих основных эффектов:

А) Повышение уровня адреналина в крови через его взаимодействие с адренорецепторами клеточной мембраны и активации аденилатциклазной системы и цАМФ активируется фермент гликогенфосфорилаза, с эффектом многократного увеличения распада внутриклеточного гликогена.

Б) Жировая ткань — уменьшение усвоения глюкозы и усиление липолиза (уменьшение жировых депо), что служит источником глицерина для глюконеогенеза и образования жирных кислот в печени, которые могут использоваться клетками почек, сердца и мышц для выработки энергии. Кроме того, они могут в печени превращаться в кетоны.

В) Мышцы — уменьшение усвоения глюкозы, но увеличение распада гликогена, утилизации АМК и синтеза клеточного белка.

Г) Печень — активация глюконеогенеза (СТГ противоположен по механизму инсулину — стимулирует образование глюкозы, но снижает ее усвоение) и активация выделения ИФР-1.

2.Стимуляция секреции надпочечниками кортизола:

А) Повышенный катаболизм мышечного белка и утилизация, образующихся в результате этого АМК, в процессе глюконеогенеза в печени.

Б) Блокада вызываемого инсулином поглощения глюкозы мышцами и жировой тканью.

Следует отдельно сказать и о **гипоэргии**, которая может развиваться на фоне гипогликемии. Очень часто это явление сопряжено с гипоксией. Основной СГР при этом патологическом феномене является окисление гликогена до молочной кислоты (нехватка O₂, не работает цикл Кребса или окислительное фосфорилирование). Когда анаэробный гликолиз протекает медленно и митохондрии адекватно утилизируют восстановленный НАДН, то конечным продуктом анаэробного гликолиза является пируват. Превращение пирувата в АцКоА, который, в свою очередь, подвергается

полному окислению в цикле Кребса и в цепи переноса электронов, требует достаточного количества НАД. Когда митохондрии, вследствие низкой ферментативной активности при нехватке кислорода (гипоксия) или высокой скорости гликолиза не могут обеспечить адекватное окисление пирувата или регенерацию НАД, то он превращается в лактат, который в последующем выводится из клетки. Превращение пирувата в лактат, с одной стороны, уменьшая его концентрацию, снижает его ингибирующее действие на процесс анаэробного гликолиза, с другой стороны, образовавшийся лактат, поступая из клетки через системный кровоток в печень превращается в глюкозу в процессе глюконеогенеза.

Другой СГР является перевод избытка пирувата в клетке в заменимую аминокислоту аланин, которая выводится из клетки и, в последующем, с током крови поступает в печень, где опять же превращается в глюкозу (аланиновый цикл), с последующей использованием ее опять в процессе анаэробного гликолиза. СГР — глюконеогенез из лактата и АМК.

При хронической гипогликемии продолжительное воздействие глюкагона может привести к истощению запасов гликогена в печени, но глюконеогенез в ней, тем не менее, будет продолжаться, так как, под действием глюкагона, клетки печени более активно поглощают АМК из крови, а они в свою очередь используются для синтеза глюкозы.

Гипергликемия — состояние, характеризующееся увеличением уровня содержания глюкозы в плазме крови более 120 мг%, или 6,05 ммоль/л.

Причины гипергликемии: а) эндокринопатии (избыток СТГ, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов, глюкагона, катехоламинов и дефицит инсулина или его эффектов), в) неврогенные и психогенные нарушения (стресс, каузалгии, переизбыток углеводов, патология печени-блокада образования гликогена). Дефицит инсулина и преобладание контринсулярных гормонов сопровождается гипергликемией. Ее происхождение объясняется снижением аллостерического эффекта инсулина, что приводит к снижению клеточной проницаемости для глюкозы, замедлению скорости гексокиназной реакции и образования гексозо-6-фосфата, а следовательно, и дальнейшего метаболизма глюкозы, усилением процессов глюконеогенеза.

Гипергликемия наблюдается также при избыточном содержании глюкагона, адреналина, тиреоидина, глюкокортикоидов, самототропина и кортикотропина в крови. Глюкагон усиливает гликогенолиз в печени. Он оказывает гликонеогенетическое, липолитическое и инсулинстимулирующее действие, принимает участие в патогенезе сахарного диабета.

Адреналиновая гипергликемия также является результатом гликогенолиза в печени. Обычно адреналиновая гипергликемия не длительна, однако при опухолях мозгового вещества надпочечников (феохромоцитоме) она более постоянна.

К группе контринсулярных гормонов относятся также глюкокортикоиды, которые, индуцируя синтез матричной РНК, ответственной за образование белков — ферментов гликонеогенеза, способствуют повышению уровня гликемии. В противоположность инсулину гидрокортизон понижает проницаемость клеточных мембран и замедляет скорость гексокиназной реакции. Глюкокортикоиды принимают участие в механизме возникновения гипергликемии при сахарном диабете.

Кортикотропин действует аналогично глюкокортикоидам, так как, стимулируя их выделение, усиливает гликонеогенез и тормозит активность гексокиназы. Повышенная продукция гормона аденогипофиза — соматотропина (гормон роста), например при акромегалии, сопровождается пониженной толерантностью к углеводам и гипергликемией. Существует представление о том, что соматотропин вызывает гиперплазию α -клеток панкреатических островков и увеличивает секрецию глюкагона. Наряду с глюкокортикоидами соматотропин снижает активность гексокиназы и, следовательно, потребление глюкозы тканями, т. е. является также контринсулярным гормоном. Кроме того, соматотропин стимулирует активность инсулиназы печени. Введение его животным повышает функцию β -клеток панкреатических островков, что может привести к истощению их и возникновению метагипофизарного диабета.

Гормоны щитовидной железы также участвуют в регуляции углеводного обмена. Известно, что гиперфункция щитовидной железы характеризуется понижением устойчивости организма к углеводам. Тироксин стимулирует всасывание глюкозы в кишках, а также усиливает активность фосфоорилазы печени.

Проявления гипергликемии: а) глюкозурия, полиурия, полидипсия, артериальная гипотензия, ангиопатии, б) нарушение белкового (гиперазотемия, азотурия) и жирового обмена (гиперлипидемия, кетонурия, кетонемия), в) нарушение КОС (ацидоз)

Сахарный диабет — это состояние хронической гипергликемии, обусловленной недостаточностью инсулина или избыточностью факторов, противодействующих его активности. Проявления диабета включают нарушения обмена веществ, особенно углеводного, кетоацидоз,

Причиной сахарного диабета является инсулиновая недостаточность. По механизму возникновения инсулиновая недостаточность может быть

панкреатической, т. е. связанной с нарушением биосинтеза и выделения инсулина, или внепанкреатической (относительной) при нормальном выделении инсулина панкреатическими островками. Инсулиновая недостаточность может быть связана с генетическими либо приобретенными факторами.

Панкреатическая инсулиновая недостаточность возникает в результате нарушений на любой стадии образования и секреции инсулина.

Причиной инсулиновой недостаточности может быть повреждение глюкорецепторной системы, когда прекращается выброс инсулина в кровь в ответ на раздражение глюкозой мембраны р-клеток. Инсулиновая недостаточность может быть результатом нарушения механизма поступления кальция в клетку, что затрудняет передачу информации с рецептора в клетку; повреждения аденилатциклазной системы (аллоксан угнетает циклический 3,5-АМФ), гликолиза. К таким же последствиям приводят врожденные и приобретенные поломки в соответствующей части генетического аппарата; дефицит необходимых для синтеза инсулина аминокислот, особенно лейцина и аргинина; нарушения перехода проинсулина в инсулин и секреции инсулина р-гранулами Р-клеток.

Нарушение целостности панкреатических островков при различных деструктивных процессах, обусловленных опухолями, кистами, травмами, цирротическими и воспалительными процессами в поджелудочной железе, склеротическом повреждении сосудов также вызывает недостаточность инсулина. Подобную же роль может играть инфекционное поражение островков при скарлатине, коклюше, эпидемическом паротите, гриппе, ангине, роже, сифилисе, туберкулезе. Повреждение островков может явиться результатом иммунной реакции на инсулин либо р-клетки.

Причиной инсулиновой недостаточности может быть употребление пищевых веществ, содержащих цианиды (корни маниока, сорго, ямс). Обычно цианиды обезвреживаются при участии серосодержащих аминокислот, но при белковой недостаточности создаются условия для их накопления в организме. Таково происхождение сахарного диабета при квашиоркоре и других формах недостаточности питания у жителей стран тропического пояса.

Внепанкреатическая или относительная инсулиновая недостаточность возникает в тех случаях, когда появляются факторы, угнетающие действие инсулина или ускоряющие его катаболизм. К ним можно отнести повышенную продукцию контринсулярных гормонов. При сахарном диабете секреция глюкагона продолжается, несмотря на высокую гликемию, что можно объяснить дефектами глюкозорецепторов.

К инактивации инсулина могут привести повышенная активность инсулиназы, хронические воспалительные процессы, сопровождающиеся поступлением в кровь протеолитических ферментов, избыток в крови неэстерифицированных жирных кислот, антитела. Антитела образуются к экзогенному и эндогенному инсулину в ответ на структурные изменения инсулина, обусловленные генетическими нарушениями синтеза белков, соматической мутацией р-клеток.

Нарушение структуры инсулина может быть причиной, снижающей его физиологическую активность. К внепанкреатической инсулиновой недостаточности могут привести отсутствие ферментов, освобождающих инсулин от связи с сывороточными белками, антагонисты инсулина, например синальбумин. Предполагают, что синальбумин является В-цепью инсулина, он взаимодействует с рецепторами инсулина на клеточной мембране, приводя к относительной недостаточности гормона.

Наконец, в ряде случаев заболевание обусловлено состоянием инсулиновых рецепторов. При сахарном диабете может снижаться число рецепторов или их сродство к инсулину, возможно образование антител, блокирующих связывание инсулина с рецептором. В некоторых случаях повреждение рецепторов может быть первичным генетическим нарушением. Снижение физической активности, избыточное питание и последующее ожирение также могут вызвать резистентность к инсулину. В одних случаях при ожирении снижается количество рецепторов инсулина на клетках-мишенях, в других возникают пострецепторные изменения, например, вследствие снижения транспорта глюкозы или затруднения ее внутриклеточного метаболизма.

Развитие диабета может быть связано с наследственной неполноценностью панкреатических островков, которая проявляется при воздействии таких провоцирующих факторов, как инфекция, интоксикация, физические и психические травмы, избыточное потребление с пищей жиров и углеводов. Наследоваться могут генетические дефекты, касающиеся строения мембран р-клеток, их энергетики, различных этапов синтеза инсулина с образованием аномального процесса выделения инсулина, содержания инсулиновых антагонистов, структуры рецепторов инсулина и др.

Сахарный диабет в зависимости от причин и степени инсулиновой недостаточности может быть первичным и вторичным (симптоматическим).

Инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД) характеризуется минимальными метаболическими нарушениями. В его основе лежит

относительная инсулиновая недостаточность, провоцируемая переизбытком, ожирением, уменьшением числа рецепторов к инсулину. Антитела к (J-клеткам и инсулину отсутствуют. Диабет проявляется после 40 лет и, несмотря на отсутствие генетических маркеров в виде лейкоцитарных антигенов, имеет более выраженную наследственную обусловленность. Инсулиновая недостаточность при сахарном диабете сопровождается нарушением всех видов обмена, прежде всего углеводного, проявлением чего являются гипергликемия и гликозурия.

Одним из основных патогенетических механизмов нарушений углеводного обмена при сахарном диабете является замедление скорости гексокиназной реакции, обусловленное снижением проницаемости клеточных мембран и, следовательно, транспорта глюкозы в клетки, а также, возможно, понижением активности гексокиназы в клетках, в частности печени, свободно проницаемых для глюкозы. Это в свою очередь приводит к замедлению образования глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф), а затем и использования этого первого метаболита обмена глюкозы на всех путях -превращения его в клетке — синтез гликогена, пентозофосфатный цикл и гликолиз.

Гипергликемия сопровождается повышением концентрации глико- и мукопротеидов, которые легко выпадают в соединительной ткани, способствуя образованию гиалина и поражению сосудистой стенки. Предполагают, что в этом процессе принимают участие аутоиммунные механизмы. Гипергликемия и нарушение процессов фосфорилирования и дефос-форилирования глюкозы в канальцах нефрона приводят к гликозурии. Повышение осмотического давления мочи способствует полиурии, которая, в свою очередь, вызывает обезвоживание организма и, как следствие его, усиленную жажду (полидипсия).

При сахарном диабете происходит усиленное образование в печени и накопление в организме кетоновых тел. Объясняется это явление тем, что образовавшийся в большом количестве при расщеплении жирных кислот ацетил-СоА не может полностью превратиться в цитрат и сгореть в цикле Кребса, поскольку метаболическая мощность последнего при диабете ограничена и включение в него активной уксусной кислоты нарушено. Кроме того, при этом замедлен ресинтез жирных кислот из ацетил-СоА в печени, жировой и других тканях в результате дефицита НАДФН₂, возникшем в связи со снижением скорости пентозофосфатного цикла. Снижена также активность ферментов, синтезирующих жирные кислоты через малонил-СоА. Поэтому неиспользуемый в синтезе жирных кислот и невовлекаемый в цикл Кребса ацетил-СоА является источником

усиленного кетогенеза и синтеза холестерина. Имеются данные об участии в этом процессе глюкагона, который стимулирует фермент карнитинацетил-трансферазу, ускоряющую окисление жирных кислот с образованием кетонных тел.

Нарушение белкового обмена при сахарном диабете проявляется не только угнетением анаболических процессов, но и усилением катаболизма белков с использованием дезаминированных аминокислот для образования углеводов (глюконеогенез). Замедление синтеза белка и ускорение глюконеогенеза способствуют развитию отрицательного азотистого баланса. В связи с нарушением белкового обмена угнетаются пластические процессы, заживление ран, выработка антител.

Саногенетические реакции.

Запасы углеводов малы (на сутки), для их экономии при повышении доли жиров в пище скорость окисления углеводов снижается (уменьшение дыхательного коэффициента (отношение скорости образования CO₂ к скорости потребления O₂). Если этого не происходит (нарушен механизм ингибирования гликогенолиза в условиях высокой концентрации жиров в крови), активируются механизм повышения аппетита (получение необходимого количества углеводов), а жиры в этих условиях начинают накапливаться в виде триглицеридов.

В печени дефицит Г-6-Ф компенсируется образованием его в процессе глюконеогенеза. Повышение активности фосфоорилазы и глюкозо-6-фосфатазы печени способствует усилению глюкозообразования и понижению образования гликогена в ней. Отмечается также активация глюконеогенеза, которая объясняется относительным преобладанием гликокортикоидов, индуцирующих синтез необходимых для этого ферментов.

Некоторые исследователи считают, что гипергликемия при сахарном диабете имеет саногенетический характер, поскольку при высоком уровне глюкозы в крови потребление ее тканями улучшается. В то же время гипергликемия имеет и отрицательное значение (порочный круг), являясь одним из патогенетических факторов диабетических ангиопатий. Ангиопатии возникают у большинства больных сахарным диабетом с длительным течением и неполной компенсацией инсулиновой недостаточности. Они проявляются в виде склероза, облитерации и других поражений кровеносных сосудов.

Другим саногенетическим феноменом является гиперпродукция контринсулярных гормонов и метаболические сдвиги, в частности гипергликемия и гиперхолестеринемия. Для купирования клеточной

гипоэргии усиливается липолиз и выход жирных кислот из жировой ткани. Наблюдается также снижение образования жира из углеводов и ресинтеза триглицеридов из жирных кислот в жировой ткани. Усиливается также окисление жирных кислот в тканях. Жирные кислоты в увеличенном количестве поступают в печень, которая сохраняет способность к синтезу триглицеридов, что и создает предпосылку к ожирению печени. Однако ожирение может не наступить, если в поджелудочной железе не нарушено образование липокаина (см. ниже — «Нарушения жирового обмена»).

Нарушение белкового обмена при сахарном диабете в качестве саногенетической реакции можно расценить усиление катаболизма белков с использованием дезаминированных аминокислот для образования углеводов (глюконеогенез).

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОБМЕНОВ И ЭНЕРГИИ.

Интеграция обмена белков, липидов и углеводов возможна вследствие общих источников энергии (АТФ-энергия фосфорилирования, НАД-Н, НАДФ-Н-энергия восстановления окисленных соединений). За общий энергетический запас клетки конкурируют все процессы, протекающие в клетке. Проявлением интеграции метаболизма белков, жиров и углеводов является существование общих предшественников и общих промежуточных продуктов обмена (ацетил-КоА). Важнейшим конечным путем обмена, связывающим метаболические процессы на разных этапах, является реакция дыхательной цепи клеточных митохондрий и цикл лимонной кислоты -главный источник CO₂ для глюконеогенеза, синтеза жирных кислот и мочевины.

Обмен веществ и энергии между организмом и внешней средой с метаболизмом организма не связан напрямую. Основные метаболические компоненты, прежде чем они вступят в процессы метаболизма, добываются, обрабатываются и доставляются к основному метаболическому реактору —клетке. Процессы анаболизма и катаболизма, получение и аккумуляция в макроэргах энергии, выполнение функций жизнеобеспечения и специфических функций — это, как правило, процессы, протекающие внутри клеток. Поэтому, в широком смысле слова в процессе обмена веществ и энергии участвуют разные многочисленные функциональные системы. Так, основные энергетические и пластические субстраты должны быть найдены во внешней среде и это невозможно без сенсорно-коммуникативной функциональной системы, системы обеспечения движения. Белки, жиры и углеводы должны быть получены из пищи в молекулярной форме и проведены во внутреннюю среду

организма. Это обеспечивает функциональная система питания. Необходимый для биологического окисления кислород поставляется в организм функциональной системой дыхания. Все это должно быть доставлено к каждой клетке — эту транспортную функцию осуществляет функциональная система организации внутренней среды. В системы работают строго согласовано, так, например, определенному уровню функциональной активности ткани всегда соответствует определенный уровень ее кровоснабжения (рабочая гиперемия).

Таким образом, деятельность функциональной системы белкового, липидного и углеводного обмена не возможна без сопряженной деятельности их между собой и с другими функциональными системами организма. И, конечно, требуется мультипараметрическая регуляция, включающая в себя согласование работы множества функциональных систем организма. Согласованность и комплексное регулирование достигается как за счет единой (в морфологическом смысле) центральной архитектуры (систем управления), так и сочетанной регуляции работы ключевых клеточных ферментов. Их активность управляется не только внутриклеточными регуляторами, но и внеклеточными нервными и гуморальными стимулами.

Обмен белков, жиров и углеводов интегрирован и тонко настроен. Вообще не существует изолированного обмена белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот. Все превращения объединены в целостный процесс метаболизма, взаимосвязанный и взаимообусловленный. Главное в их объединении — это возможность взаимопревращений разных классов веществ. Подобные переходы — превращения есть **особого рода саногенетическая реакция**, направленная на обеспечение потребностей организма в условиях блокирования какого-либо процесса при патологии. Несмотря на огромное разнообразие пищевых веществ, число химических реакций, обеспечивающих образование энергии, довольно ограничено.

Кроме взаимных переходов между разными классами веществ существуют и другие взаимосвязи. Интенсивность и направление всех видов обмена определяется белком — ферментом, а синтез любого фермента-белка зависит от ДНК и РНК. Гормоны и БАВ вне зависимости от своей природы также регулируют все виды обменов. Из АМК могут синтезироваться пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды, порфирины, биогенные амины. Кетогенные АМК через ацетоуксусную кислоту могут непосредственно участвовать в синтезе жирных кислот и стероидов. В тоже время из глицерина нейтральных жиров через пируват осуществляется синтез углеродных скелетов некоторых гликогенных АМК. Большинство

АМК могут использоваться для синтеза углеводов (глюконеогенез). Исходным субстратом для глюконеогенеза являются те АМК, распад которых сопровождается образованием пировиноградной кислоты. В организме существует своеобразный **саногенетический контур** — **глюкозо-аланиновый цикл**, участвующий в тонкой регуляции уровня глюкозы в крови в условиях отсутствия ее поступления (межпищевые периоды).

Энергетическая ценность пищи влияет на интенсивность обменов. Так, при снижении ниже определенного уровня энергетического содержания пищи в качестве саногенетического феномена наблюдается усиление распада белка и наблюдается повышенная экскреция азота с мочой. И, наоборот, при энергетической достаточности пищи распад белка, и экскреция азота с мочой уменьшается.

При некоторых патологических состояниях обменных процессов в организме имеются механизмы превращения углеводов в жиры. Глицерин-основа триглицеридов, может легко образовываться из промежуточных продуктов гликолиза. Но главным путем превращения углеводов в жиры является синтез жирных кислот из ацетил-КоА, который образуется из пирувата при его окислительном декарбоксилировании. Следует заметить, что реакция окислительного декарбоксилирования пирувата практически необратима и поэтому образование углеводов из жирных кислот почти не происходит. Синтез углеводов из жиров может происходить только из глицерина, но в норме эта реакция идет в обратную сторону (образование глицерина при окислении углеводов).

Ацетил-КоА является саногенетической точкой переключения либо дальнейшего энергетического использования пищевых субстратов (белков, жиров и углеводов) с получением энергии в цикле Кребса и окислительном фосфорилировании, либо к резервации их запасов в виде жиров через синтез жирных кислот. Другим ключевым субстратом в энергетическом цикле является оксалоацетат, необходимый для окисления ацетил-КоА в цикле Кребса. Он может образовываться из пирувата и CO_2 (карбоксилирование) или из аспарагиновой кислоты в процессе трансаминирования с α -кетоглутаратом. Две молекулы ацетил-КоА конденсируясь, образуют ацетоуксусную кислоту (кетоновые тела - энергетический субстрат в цикле Кребса в периферических тканях. Эта же реакция конденсации является исходной реакцией для синтеза холестерина.

Главным триггером регуляции метаболизма является энергетическое состояние клетки. Отношение АТФ/АМФ. Так при высокой эргонасыщенности клетки (АТФ-много, а АМФ-мало) в ней происходит

резкое снижение гликолитической активности, за счет снижения активности ключевых его ферментов: фосфофруктокиназы и фосфатазы фруктозо-6-фосфата под действием АТФ и АМФ. При низком содержании АТФ и высоком АМФ происходит активация этих ферментов и активация гликолиза и окисление пирувата в цикле Кребса. Но при низком содержании АМФ наблюдается торможение цикла Кребса и накопление изолимонной кислоты, которая активизирует фермент ацетил-КоА-карбоксилазу — катализатор первой стадии превращения ацети-КоА в жирную кислоту. Таким образом энергетический путь переключается на синтез и депонирование липидов (резервирование энергии). Скорость распада и синтеза тех или других метаболитических веществ определяется физиологическим состоянием организма и потребностями его в тех или иных веществах и энергии.

ГЛАВА 8. Функциональная система основного и теплового гомеостаза: структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и сапогенез системы

1. Морфофункциональное строение и основные функции.

Суть процесса эволюции: формирование биологических систем, максимально устойчивых в окружающей среде и, следовательно, имеющих метаболизм наименее зависимый от условий среды обитания. Одним из важнейших физических условий среды, во многом определяющим жизнедеятельность биологических организмов является температурный параметр. Согласно правила *Вант-Гоффа—Аррениуса*: изменение температуры среды протекания обменных реакций на 10 градусов Цельсия меняет их интенсивность в 2—3 раза. Зависят от температуры среды также и структура белков, нуклеиновых кислот и липидов. По степени зависимости метаболизма от температуры окружающей среды все живые организмы подразделяют на: пойкилотермные (холоднокровные) и гомойотермные (теплокровные).

Гомойотермные организмы (млекопитающие — человек) способны поддерживать за счет физиологических механизмов (теплообразование и теплоотдача) на определенном уровне температуру внутренней среды организма и обеспечивать ее постоянство при изменении, как внешней температуры, так и в условиях различной своей функциональной активности. Их отличает высокий уровень жизненной активности и, следовательно, высокий уровень метаболизма, который не зависит от температуры внешней среды. Температура их тела, в первую очередь, определяется интенсивностью их метаболических экзотермических реакций, поэтому их называют эндотермными организмами.

Зависимость уровня метаболизма от температурных условий (правило Вант-Гоффа) привела к тому, что в процессе эволюции у большинства гомойотермных организмов установился максимально возможный уровень температуры тела (теплообразования) в покое, после которого дальнейшее ее повышение может привести к тепловой денатурации белков и резкому

повышению текучести липидов мембран. При изменении же интенсивности метаболизма, например, при механической работе будет образовываться больше тепла, повышенный выход которого может привести к нарушению термоусловий метаболических процессов. Следовательно, кроме активных механизмов теплообразования у гомойотермных организмов наличествуют мощные и эффективной механизмы теплоотдачи, которые позволяли бы поддерживать постоянство температуры тела и не допускать теплового повреждения.

Физиологические механизмы поддержания температурного гомеостаза объединяют понятием *функциональная система терморегуляции*. Точкой приложения регуляторных усилий системы терморегуляции является баланс между разнонаправленными процессами теплопродукции и теплоотдачи при различных условиях внешней среды и разных режимах функциональной активности организма. Абсолютная температура разных областей тела человека может существенно отличаться. Например, температура кожи дистальных отделов конечностей (пальцы рук) может в определенных условиях быть 23—25 градусов Цельсия. В то же время температура гепатоцита печени может достигать 39—40 градусов Цельсия, но все же в их распределении прослеживается определенная закономерность. Выделяют:

1. *Продольный (осевой) градиент* распределения температур — чем дистальней участок, например, конечности тем меньше его температура.

2. *Радиальный градиент* — чем глубже в ткань, тем выше ее температура.

Если упростить действительную картину, то в теле можно выделить область более или менее стабильных температур: «*гомойотермную сердцевину*», или «*ядро*» (внутренние органы), где отмечается относительно стабильная температура и «*пойкилотермную оболочку*» (поверхностные слои и, прежде всего, кожа), где колебания температур могут быть существенными. Для практических целей принято определять условную «*интегральную температуру*», например, в подмышечной впадине или в прямой кишке. Интегральная температура тела человека может изменяться в определенных пределах. Она может отличаться в состоянии покоя и физической нагрузки, в условиях эмоционального стресса или даже в течение дня (минимальна утром и максимальна днем). Все это свидетельствует, что температура тела есть результат интеграции сложных и разнонаправленных процессов, непрерывно протекающих в организме.

Система поддержания теплового баланса работает по принципу регуляции по отклонению. На основе регистрируемого изменения

температуры внешней и внутренней среды организма, терморегуляторными центрами вырабатываются те или иные команды к системам теплообразования или теплоотдачи. Кроме того, система терморегуляции может работать в режиме прогнозирования, порой не дожидаясь, когда изменится температура тела. Так, например, только при намерении выйти на холод, в организме уже возрастает теплопродукция. Таким образом, температурная регуляция во многом условнорефлекторный процесс.

Функциональная система теплового гомеостаза структурно состоит из двух больших подсистем: теплопродукции и теплоотдачи. Основным источником тепла в организме, как мы уже выяснили, являются *экзотермические метаболические реакции*. Согласно закону термодинамики, производство любой работы сопровождается образованием определенного количества тепла. И метаболические реакции не имеют 100% КПД. Тепло (около 70% от общего энергосодержания глюкозы) образуется в результате биологического окисления питательных веществ, протекающего внутри клеток (первичная теплота). Химический синтез, активный транспорт веществ, осмотическая и электрическая работа (основной обмен), также сопровождаются образованием (вторичного) тепла. Теплообразование зависит от интенсивности основного обмена. Основной обмен может изменяться в зависимости от условий жизнедеятельности организма, например, в условиях зимней спячки некоторых млекопитающих он резко снижается. Управляемое же повышение в клетках организма интенсивности процессов окисления (гликолиз, гликогенолиз, липолиз) и снижение эффективности сопряжения окисления и фосфорилирования, сопровождающееся повышенным образованием тепла, носит название *«несократительного (химического) термогенеза»*. Посредством механизмов несократительного термогенеза уровень теплопродукции у человека может быть увеличен примерно в 3 раза от исходного уровня основного обмена. Поэтому температура тела гомойтермных организмов, в первую очередь, определяется интенсивностью экзотермических реакций,

Но образование тепла может происходить и при выполнении механической (мышечной) работы. Процесс образования тепла в результате сокращения скелетной мускулатуры называют *«сократительным термогенезом»* и он может давать большой выход тепла. Кроме выполнения произвольной механической работы, непроизвольная ритмическая активность скелетной мускулатуры может использоваться для повышения теплопродукции. Эта разновидность *«сократительного термогенеза»* — *холодовая мышечная дрожь* может давать, в среднем,

повышение теплопродукции на 20—45% от исходного уровня.

Реализация различных физиологических функций связана с довольно большим выходом тепла. Уровень средних температур тела гомойотермных организмов весьма близок к границе теплового повреждения, а интенсивность обменных процессов такова, что если бы от нейрона отводилось тепло, то за счет своих метаболических процессов он нагревался бы каждую минуту на 2,16 градуса Цельсия. К тому же многие из гомойотермных организмов имеют весьма существенные механизмы теплосбережения в виде термоизоляционных слоев (подкожная жировая клетчатка). Следовательно, для сохранения теплового гомеостаза у них должна быть система теплоотдачи, позволяющая эффективно, а, главное, быстро отводить во внешнюю среду излишки тепла.

Важной частью работы общей системы теплоотдачи является проведение тепла от гомойотермного ядра к пойкилотермной оболочке, где и работают основные механизмы собственно теплоотдачи. Система теплопроводения должна обеспечивать: а) эффективный теплоотвод от работающих клеток; б) перенос тепла от глуболежащих (гомойотермных) тканей к поверхностным (пойкилотермным) слоям, где оно будет отдаваться во внешнюю среду быстро и эффективно; в) перераспределение тепла между различными областями тела, демпфируя в них температурные колебания, и тем самым, спасая их или от перегрева, или переохлаждения.

Главным инструментом теплопроводения в живом организме является **кровь**, которая благодаря своей высокой теплоемкости и высокой обращаемости может аккумулировать довольно большие объемы тепла. Так, при снижении температуры ткани относительно крови градиент передачи тепла будет направлен из крови в ткань (*обогрев*) и, наоборот, — при увеличении температуры ткани относительно крови, градиент перехода тепла будет направлен из ткани в кровь (*теплоотвод*).

При повышении продукции тепла, вследствие интенсификации метаболизма в ткани, за счет резкого притока крови к ней (*рабочая гиперемия*), происходит аккумуляция и отвод кровью образованного дополнительного объема тепла. Поэтому, существенно температура активно функционирующего органа, не измениться. В этом и заключен механизм защиты ткани от перегрева при резкой активации ее деятельности. Привязка процесса активации функционирования и сосудистой реакции (рабочей гиперемии) достигается через единую иннервацию работающей ткани (клетки) и сосудов, питающих ее.

Основными механизмами собственно отдачи тепла с поверхности тела

во внешнюю среду являются:

— *Испарение* воды со слизистых дыхательных путей и кожи. Эффективность испарения зависит от температуры и влажности окружающей среды. При 100% влажности теплоотдача испарением невозможна.

— *Теплоизлучение* — отдача тепла посредством инфракрасного излучения поверхности тела (радиационная теплоотдача). Эффективность радиационной теплоотдачи зависит от температуры поверхности кожи, а также площади излучения.

— *Теплопроводение* — контактная передача тепла от поверхности кожи к непосредственно контактирующим с ней предметам (одежда, вода и т. д.). Теплопроводение зависит от теплопроводности контактирующего объекта и градиента температур. Этот способ теплоотдачи имеет ограниченное значение и в большей степени используется в поведенческих реакциях.

— *Конвекция* — отвод тепла за счет обмена воздуха, соприкасающегося с кожей (теплый уходит, холодный —приходит). Этот способ, как и теплоизлучение, затрудняется одеждой.

Кроме того, существуют поведенческие механизмы охлаждения: раздевание, питье холодных напитков, поиск более прохладного места.

Рассмотрим основные звенья ФС терморегуляции.

1.1. Рецепция результата.

Для эффективного управления работой систем теплопродукции и теплоотдачи, а также сопряжения их в процессе жизнедеятельности требуется специальная система мониторинга множества различных (как внутренних, так и внешних) температур, на основе температурных датчиков (рецепторов). Разные рецепторы реагируют на изменение температуры. Но все рецепторы в определенных температурных пределах имеют разную чувствительность и поэтому их можно разделить на холодные и теплые.

Частота импульсации холодных рецепторов, реагирующих с коротким латентным периодом и линейно, повышается по мере падения температуры (от 40—33 до 17—26), а у теплых рецепторов — возрастает при повышении температуры (от 30 до 43). Частота импульсации рецепторов может зависеть не только от величины температуры, но и от скорости ее изменения. Термореперторы постоянно активны. Все термореперторы можно также разделить в зависимости от места их локализации на: а) *периферические* — рецепторы кожи, внутренние термореперторы, расположенные в различных областях и тканях организма (слизистые ЖКТ, КРС, МПС, скелетные мышцы, крупные и мелкие сосуды); б)

центральные — рецепторы, расположенные в ЦНС.

Периферические терморецепторы, в частности кожные, представляющие собой инкапсулированные нервные окончания, поставляющие информацию об изменении температуры во всех как во внутренних областях (ядро), так и внешних слоях (оболочка) тела человека. Так за счет кожной терморецепции организм получает информацию о температуре окружающей среды. Периферические и, в частности, кожные рецепторы нужны в большей степени для оценки внешних температурных условий и теплового прогноза, на основе которых вырабатываются поведенческие реакции.

Центральные терморецепторы в ЦНС представлены специальные термочувствительные нейроны, которые были найдены в коре больших полушарий, лимбической системе, преоптической области и переднем гипоталамусе, в нижней части ствола мозга (средний и продолговатый мозг), в спинном мозге. Кроме того, термосенсоры могут присутствовать и во внутриорганных нервных структурах. Центральные термосенсоры отслеживают температуру внутренней среды организма: то есть, прежде всего, крови. Температура тканей организма во многом определяется температурой крови. Кровь играет главную роль в системе теплопроводения в организме. С одной стороны, механизмы резкого изменения ее объема в той или иной области (рабочая гиперемия, кожная дилатация или констрикция) позволяют ей оперативно (быстро) аккумулировать или отдавать значительные объемы тепла. А с другой стороны, кровь имеет довольно высокую скорость (линейная скорость) обращения, а значит, и довольно равномерное теплосодержание. Вследствие всего этого кровь может служить универсальным интегральным показателем теплосодержания организма. Самое незначительное изменение температуры крови, омывающей термосенсоры, будет ими оперативно регистрироваться. Именно термосенсоры играют основную роль в терморецепции.

1.2 Обратная афферентация.

За исключением лица и пахово/мошоночной области (эти области имеют отдельные афферентные пути и ядра для обработки тепловой информации), большая часть афферентных путей приходит в задние рога спинного мозга. Здесь располагаются 2 нейроны спиноталамического пути, который заканчивается в специфических вентро-базальных ядрах таламуса, откуда часть информации поступает в кору больших полушарий, а часть — гипоталамические центры терморегуляции.

Особая роль в процессе передачи и переработки термоинформации

принадлежит ретикулярной формации которая ее суммирует и интегрирует. Ретикулярная формация осуществляет функцию первичной обработки и распределения ее между сенсорными таламическими ядрами и терморегуляторными областями гипоталамуса.

1.3.Цетральная архитектура.

Обработка термоинформации может осуществляться разными отделами ЦНС. Центры спинного мозга на основе спинальных вегетативных рефлексов могут активировать потоотделение и расширять сосуды кожи. Так при параплегии в условиях повышения окружающей температуры может наблюдаться усиление потоотделения и дилатация сосудов кожи, но мышечной дрожи при охлаждении не будет. Не будет также тонкой подстройки регуляции температуры к ее изменению. Все эти терморегуляторные реакции формируют вышележащие терморегуляторные структуры.

В процессе терморегуляции, особенно той его части, которая осуществляется в так называемой зоне «*температурного комфорта*», с целью сохранения теплового гомеостаза при изменении уровня метаболизма во внутренних органах, могут быть использованы не только строго специфические механизмы системы терморегуляции. Например, могут быть использованы *висцерокутанные сегментарные рефлексы* на основе спинальных центров. Так, при увеличении метаболической активности внутреннего органа (повышение теплообразования), сопровождающая этот процесс реакция сосудов органа (рабочая гиперемия) может одновременно дублироваться сосудами его кожных рефлексогенных зон. Тепло, образованное во внутреннем органе в процессе его функционирования, за счет рабочей гиперемии будет аккумулировано притекающей кровью. Но, за счет пропорциональной рефлекторной дилатации сосудов кожной рефлексогенной зоны, одновременно увеличится отдача тепла с поверхности кожи. Это позволит сохранить суммарное теплосодержание внутренней среды (крови) без подключения терморегуляторного центра. Если же вспомнить, что метаболизм и изменение уровня функционирования во всех внутренних органах — перманентный процесс, сопровождающийся пропорциональной реакцией сосудов, а вклад метаболизма внутренних органов в образование тепла в организме достаточно велик, то значение этого механизма для процесса поддержания теплового гомеостаза без включения специальных терморегуляторных механизмов трудно переоценить.

Но все же основную роль в процессах терморегуляции особенно при изменении условий жизнедеятельности организма играет

терморегуляторный центр гипоталамуса. Задняя гипоталамическая область (латерально-дорсальный гипоталамус), не обладающая собственной термочувствительностью, служит интегративным центром терморегуляции. Здесь находятся нейроны, активирующие теплопродукцию (*центр теплопродукции*). Активизация нейронов задней гипоталамической области приводит к развитию: а) спастических кожных сосудистых реакций теплосбережения, б) мышечной дрожи, в) активации липолиза и гликогенолиза.

В организации терморегуляторных ответов могут принимать участие и термочувствительные нервные структуры переднего гипоталамуса (преоптической области). Эти области ответственны в основном за теплоотдачу организма.

Активизация этих нейронов приводит к: а) расширению кожных сосудов, б) падению температуры тела, в) одышке. Высшие отделы ЦНС (кора и лимбическая система) обеспечивают формирование тепловых ощущений (тепло — холодно, температурный комфорт) и поведенческие реакции.

1.4. Исполнительные структуры.

Эфферентной системой служит:

1. ВНС (парасимпатический и симпатический отдел).
2. ССС (сосуды вены артерии сердце)
3. Дыхательная система
4. Потовые железы.

Некоторые звенья данной ФС уже были подробно описаны в других главах этой книги (см. ВНС, ФС дыхания, организации внутренней среды), поэтому остановимся подробно на описании потовых желез.

Потовые железы — железы кожи, вырабатывающие и выделяющие пот. Они представляют собой простые трубчатые железы со свернутыми в клубки концевыми частями. Каждая потовая железа состоит из концевой части, или тела, и потового протока, открывающегося наружу потовой порой. По характеру секреции потовые железы делят на эккринные (мерокринные) и апокринные, различающиеся по развитию, морфологическим признакам и функциональному значению.

Эккринные, или малые, потовые железы имеются в коже почти повсеместно, за исключением красной каймы губ рта, головки и внутренней поверхности крайней плоти полового члена, клитора и малых половых губ; общее их количество составляет 2 — 5 млн. Больше всего желез находится на ладонях и подошвах (св. 400 на 1 см²) и в коже

лба (ок. 300 на 1 см²), затем идут в порядке убывания: на верхней конечности — тыл кисти, предплечье и плечо; на нижней конечности — тыл стопы, голень и бедро. Эккринные потовые железы филогенетически более молодые.

Апокринные, или большие, потовые железы локализуются в коже подмышечной области, области лобка и прилегающей к нему части живота, коже мошонки, больших половых губ, промежности, особенно вокруг заднего прохода и в околососковом кружке молочной железы. Наибольшего развития достигают подмышечные апокринные потовые железы. Апокринные железы имеют более древнее происхождение и широко распространены среди млекопитающих. Секрет апокринных желез более вязкий, чем эккринных, имеет щелочную реакцию и выбрасывается отдельными порциями.

Кровоснабжение потовых желез осуществляют артерии подкожной клетчатки. Возле концевой части железы приносящая артерия делится на ветви, одна из которых идет к потовому протоку, а другие образуют густую сеть капилляров вокруг концевой части потовой железы. Отток крови происходит по венулам, лежащим между завитками концевой части, в вену, формирующуюся у начала потового протока.

Иннервация эккринных П. ж. осуществляется волокнами симпатической нервной системы. Апокринные потовые железы лишены секреторных нервов, их функция регулируется гормонами мозгового вещества надпочечников.

Потоотделение — процесс выделения на кожную поверхность жидкого секрета (пота) потовыми железами. У человека потоотделение осуществляется главным образом эккринными железами, располагающимися почти на всей кожной поверхности, тогда как секреция апокринных потовых желез редуцирована. Потоотделение у человека является основным средством терморегуляции. В норме потоотделение имеет рефлекторную природу.

Вода является основным экскретом потовых желез, причем, чем больше организм адаптирован к действию высоких температур, тем более жидкий секрет выделяют потовые железы. Это происходит за счет того, что с внутренней стороны потовой железы создается гипертонический р-р, к-рый как осмотический насос насасывает воду из крови и межклеточной жидкости. Чрезмерно длительное и интенсивное потоотделение сопровождается увеличением концентрации пота, прежде всего за счет хлористого натрия, что ведет к ослаблению потоотделения. Прекращение потоотделения обычно наступает перед коллаптоидным состоянием,

развивающимся вследствие интенсивного перегревания организма. Если недостаток воды в организме восполнять поглощением жидкости в количестве большем, чем требуется организму, то происходит его обеднение солями, что, в свою очередь, усиливает потоотделение.

2. Функциональные показатели и системные КПР.

Постоянная метаболическая (при стабильном уровне функционирования) выработка тепла (теплопродукция) в организме при определенных внешних условиях может быть уравновешена с уровнем самопроизвольной теплоотдачи, и организм не будет нуждаться в работе механизмов терморегуляции. Показатели температуры при этом будут определять понятие «зоны температурного комфорта» организма — не требующие включения дополнительных механизмов теплоотдачи или теплопродукции, для поддержания теплового баланса, Границы зоны температурного комфорта могут изменяться, например, при повышении влажности или тепловой радиации окружающей среды, а также при использовании (в случае с человеком) искусственных термоприспособлений, например, одежды.

Но тепловой баланс должен поддерживаться также и при изменении уровня жизнедеятельности организма. Так, при физической нагрузке, требующей повышения уровня метаболизма и сопровождающейся дополнительной выработкой тепла, вследствие механической мышечной работы, граница зоны температурного комфорта понижается, а поддержание теплового баланса может стать невозможным без включения механизмов терморегуляции. Рассмотрим теперь, как устроен и работает физиологический термостат. Сигналы от периферических рецепторов, а также от сенсорных нейронов передних отделов гипоталамуса и преоптической области (воспринимают температуру, омывающей их крови) поступают на интегрирующие нейроны, в которых происходит суммация всей температурной импульсации. В ряде случаев температурная информация от разных рецепторов может иметь противоположное значение.

Поэтому возникло предположение, что регуляция в широких пределах не зависит от абсолютной температуры тела, и что регулируется не средняя температура тела, а температура внутренней среды (т.е. крови). Именно на этой основе формируется система эффекторных сигналов терморегуляции, в результате чего температура крови удерживаются крайне узких температурных границах (36,7—37,0 С).

Но для выработки терморегуляторного решения мало определить интегральную температуру, еще требуется сравнить его значение

с эталонным или установочным значением. В настоящее время считается, что заданное температурное значение сравнивается с его текущим, нетермочувствительными вставочными интернейронами терморегуляторной системы. Например, такие нейроны были обнаружены в нижних отделах ствола головного мозга.

На основе этого сравнения физиологическим термостатом вырабатывается то или иная терморегуляторная команда: активируются эффекторные нейроны или центра теплоотдачи, или центра теплопродукции, устанавливается и поддерживается определенное соотношение между процессами теплопродукции и теплоотдачи. Так как основная деятельность физиологического термостата лежит в области теплоотдачи, то рассмотрим принципиальный механизм формирования КПР на примере повышения температуры.

При повышении температуры крови при сильных тепловых воздействиях (солнечная ванна, высокая температура воздуха) или интенсивных физических упражнениях индуцируются следующие терморегуляторные реакции: а) кожная вазодилатация, б) потоотделение, в) снижение интенсивности теплообразования. Рассмотрим подробнее каждую из них.

1. Кожная вазодилатация. Большой кровоток или вернее приток крови в сосуды кожи (до 30% от сердечного выброса) может дать 8 кратное увеличение отдачи тепла с поверхности тела за счет теплоизлучения, контактного теплопроводения и конвекции. Механизм реализации тепловой вазодилатации осуществляется через торможение констрикторной импульсации симпатической системы на сосуды кожи и активацией ее для сосудов внутренних органов. Это явление постулирует Закон д, Астр-Мора: *реципрокные отношения сосудистых бассейнов ядра и оболочки (кожи и внутренних органов), хотя внутриорганная вазоконстрикция ограничивается за счет механизмов рабочей гиперемии сопровождающая их функциональную активность.* В этом и заключается смысл явления «конкуренции за кровоток» систем терморегуляции и кровообращения, например, при физической работе средней тяжести, выполняемой в условиях действия высокой внешней температуры?

2. Потоотделение также реализуется через ВНС посредством симпатической стимуляции потовых желез кожи. Симпатические нейроны потоотделения лежат в боковых рогах спинного мозга (Th2-L2), а постганглионарные нейроны локализуются в симпатических ганглиях. Постганглионарные волокна, идущие к потовым железам являются холинэргическими. Поэтому холинэргическая (АХ) стимуляция приводит

к усилению потоотделения. Этому также способствует увеличение кровотока в коже.

Начальным звеном рефлекса потоотделения являются терморецепторы кожи, внутренних органов и мышц, адекватным раздражением для которых служит высокая температура воздуха, прием горячей или острой пищи и жидкостей, повышенная теплопродукция при физических нагрузках, лихорадке или эмоциональных переживаниях. Эфферентные нервы, иннервирующие потовые железы, относятся к симпатической нервной системе, но имеют холинергическую природу; секреция пота усиливается под действием ацетилхолина, а так же холиномиметических веществ (пилокарпина, мускарина, физостигмина) и подавляется атропином. Действие адреналина в ряде случаев вызывает длительное потоотделение, это дает основание полагать, что потовые железы иннервируются также адренергическими нервными волокнами.

В эфферентной части рефлекторной дуги потоотделительного рефлекса можно выделить 5 уровней: 1) путь от коры мозга к гипоталамусу; 2) от гипоталамуса к продолговатому мозгу; 3) от продолговатого мозга, частично перекрещиваясь, волокна подходят к нейронам боковых рогов спинного мозга на уровне Th2-L2; 4) от нейронов боковых рогов спинного мозга к узлам пограничной симпатической цепочки; 5) от нейронов симпатической цепочки к потовым железам.

Нейроны, непосредственно иннервирующие потовые железы, расположены в узлах симпатического ствола: для нижних конечностей — в нижних узлах ствола, а для верхних — в *g. stellatum*. Через *rami communicantes grisei* постганглионарные нервные волокна в составе соответствующих периферических нервов идут к верхним конечностям (в лучевой и срединный нервы), к нижним конечностям (в седалищный нерв), к голове (в шейный симпатический и тройничный нервы).

Преганглионарные нейроны расположены в боковых столбах поясничной и грудной части спинного мозга и сегментарно иннервируют потовые железы. Аксоны этих нейронов выходят из спинного мозга в составе передних корешков и оканчиваются на клетках симпатических узлов (см. Вегетативная нервная система).

Рефлекс потоотделение на тепловое раздражение замыкается в высших отделах ц. н. с. (потоотделение, как и другие вегетативные функции, имеет представительство в коре головного мозга, в частности в премоторной зоне — поле 6 по Бродману).

Потоотделение происходит постоянно, даже при низких температурах

среды, но значение потоотделение как одного из механизмов регуляции теплоотдачи возрастает с повышением температуры, а при температуре воздуха выше 33° становится доминирующей формой теплоотдачи. При комнатной температуре с поверхности тела испаряется 0,5 — 0,6 л жидкости в сутки. При высокой температуре воздуха, особенно в сочетании с физической работой, потоотделение может достигать 10 — 12 л в сутки. Длительное (в течение многих лет) и постоянное воздействие высокой температуры (напр., у жителей тропического пояса) ведет к повышению порога потоотделение. Интенсивность потоотделения остается небольшой даже при относительно высокой температуре. Вместе с тем потенциальные возможности потоотделения у постоянных жителей жаркого климата очень велики и значительно превосходят возможности потоотделение у приезжих из умеренного и холодного климата. Наиболее совершенная адаптация к высокой температуре достигается, когда человек попадает в условия жаркого климата в возрасте до двух лет, т. е. до периода становления функции потовых желез и их активации.

3. Снижение интенсивности теплообразования происходит по механизму обратного торможения нейронов центра теплопродукции, торможение которых приводит к снижению интенсивности процессов липолиза и гликолиза. Это реакция реализуется с одной стороны, через снижение активности непосредственного симпатического влияния на клетки, а с другой стороны, через снижение секреции гормонов мозгового слоя надпочечников (А и НА) и тиреоидных гормонов, которые стимулируют клеточный метаболизм и уменьшают эффективность процесса окислительного фосфорилирования.

При понижении температуры тела все описанные процессы имеют обратный знак и индуцируются торможением центра теплоотдачи (массированная кожная вазоконстрикция, торможение потоотделения) и активацией центра теплопродукции (активация сократительного и не сократительного термогенеза).

Процесс поддержания теплового гомеостаза зависит не только от температурных, но и от других внешних условий. Влияние температурных условий в совокупности с влажностью и ветровыми показателями определяет вектор, уровень интенсивности и подбор конкретных механизмов работы физиологического термостата.

Длительная температурная адаптация (акклиматизация). Регуляторные механизмы всегда готовы к действию и могут включаться в течение секунд или минут. Но кроме механизмов срочной адаптации к резким температурным перепадам в организме человека имеются

и механизмы, обеспечивающие продолжительное приспособление к **определенному тепловому режиму среды обитания, или к климатическим изменениям**. Процесс длительного приспособления, называемый **акклиматизацией**, основан на изменении многих функциональных систем, которые развиваются под влиянием продолжительных (недели, месяцы, годы) и постоянно повторяющихся температурных стрессов. Наибольшее значение в этом явлении имеет **изменение активности обменных процессов**. Так, у жителей высоких широт основной обмен повышен, а жителей пустынь — понижен.

Основные механизмы тепловой акклиматизации.

— Снижение порога теплоотдачи и повышение порога теплопродукции.

— Изменение потоотделения: а) возрастание количества пота, б) начало потоотделения при более низких температурах, в) уменьшение ионного содержания пота (предохранение от ионного шока).

3. Увеличение объема циркулирующей плазмы и содержание в ней белков, уменьшение термоизоляционных слоев.

4. Снижение уровня тиреоидных гормонов и как следствие основного обмена (гликолиза, липолиза, гликогенолиза, окислительного фосфорилирования и. т. д.).

Основные механизмы холодной акклиматизации.

— Увеличение термоизоляционных слоев (подкожный жир).

— Наиболее распространенный особенно у мелких животных способ — увеличение интенсивности химического термогенеза: то есть повышение уровня основного обмена (гликолиза, липолиза, гликогенолиза, окислительного фосфорилирования и. т. д.). Повышение уровня основного обмена может достигать 25—50%.

— Повышение порога сократительного термогенеза при этом температурный порог механизмов теплоотдачи остается неизменным. Это делает процесс терморегуляции более экономичным.

— Локальная адаптация — повышение холодной устойчивости отдельных (дистальных) частей тела.

3. Основные патологические состояния и саногенетические реакции.

Гипотермия. Когда механизмы ответственные за предотвращение переохлаждения (теплосбережение и теплопродукция) оказываются несостоятельными, может возникнуть состояние гипотермии — снижение интегральной температуры тела. Кратковременная гипотермия также может

быть перенесена без развития повреждения. Умеренная физиологическая гипотермия может развиваться при старении организма. У некоторых пожилых людей температура внутренней среды может поддерживаться на уровне 35 градусов Цельсия без включения механизмов теплопродукции, при этом физиологический термостат продолжает функционировать в других отношениях совершенно нормально. Механизм этого явления во многом прямо противоположен механизму развития лихорадки.

Гипертермия. Но при чрезмерных тепловых нагрузках, превышающих возможности механизмов теплоотдачи, может развиваться состояние гипертермии, при котором повышается температура организма и все механизмы терморегуляции (прежде всего, система теплоотдачи) работают с максимально возможной интенсивностью. Гипертермия довольно частое явление и может быть перенесена человеком довольно легко без развития повреждения. Различают три вида гипертермий: *перегревание, лихорадоподобное состояние и лихорадка*. Гипертермия может сопровождаться патологические явления относительно небольшой перегрев организма. Например, тепловой обморок — являющийся результатом падения АД, вследствие расширения кровеносных сосудов при чрезмерном развитии терморегуляторной реакции теплоотдачи.

Повышение температуры тела, связанное с активным накоплением в организме тепла без участия классических пирогенных веществ, обозначается как лихорадоподобное состояние (ЛПС). ЛПС проявляется временным повышением температуры тела за счет преобладающего теплопродукции над теплоотдачей. Физиологические лихорадоподобные состояния наблюдаются в ряде случаев при эмоциональном напряжении у ораторов, артистов, экзаменуемых, у футболистов, баскетболистов, хоккеистов, тяжелоатлетов и т. д. во время соревнований (психогенные ЛПС). ЛПС в этих случаях повышают умственную и физическую работоспособность, т.е. играют адаптивную роль. Лихорадоподобные состояния, связанные с изменением функции центральной нервной системы, наблюдаются также в ряде случаев у больных истерией, при психических расстройствах, при приступах эпилепсии и т. д. Некоторые формы эндокринной патологии, например тиреотоксикоз, феохромоцитома (гиперпродукция катехоламинов), могут сопровождаться развитием ЛПС. Лихорадоподобное состояние развивается у женщин в стадию овуляции.

Механизм повышения температуры тела при ЛПС не вполне ясен. В некоторых случаях он может быть связан или с возбуждением

симпатической нервной системы (уменьшение теплоотдачи за счет спазма поверхностных сосудов), или с прямым действием (например, гормонов щитовидной железы, катехоламинов) на периферические внутриклеточные механизмы теплообразования. В результате отмечается преобладание теплопродукции над теплоотдачей и повышение температуры тела.

Саногенетические процессы ФС терморегуляции. Безусловно, главным системным санологическим многокомпонентным процессом, формируемый ФС терморегуляции является лихорадка. Лихорадка как санологический феномен развивается при развитии патологического процесса в организме, но механизм ее как и у всех саногенетических реакций заложен в работе физиологического термостата. Считается, что основной механизм ее развития — *смещение температурной установочной точки поддержания теплового баланса*. «Установочная точка» — это механизм, локализующийся в нейронах преоптической области гипоталамуса и регулирующий пределы колебания температуры «ядра» тела. В норме верхним пределом является температура 37 °С (37,5 °С в прямой кишке). В результате смещения «установочной точки» под действием пирогенов повышается чувствительность «холодовых» нейронов, и нормальная температура «ядра» тела воспринимается как пониженная. В связи с этим в организме снижаются процессы теплоотдачи, а теплообразование усиливается, что ведет к избыточному накоплению тепла. Температура тела возрастает в зависимости от степени смещения «установочной точки».

Лихорадка развивается в результате *усиления выработки тепла и превышения интенсивности процесса теплообразования относительно теплоотдачи*. Терморегуляторная система реагирует также как в условиях охлаждения и повышение теплопродукции идет в основном за счет сократительного термогенеза и активации механизмов теплосбережения (спазм кожных сосудов). Несмотря на развитие лихорадочной терморегуляторной реакции, организм способен реагировать и на изменение внешней температуры, но регулирование осуществляется при этом относительно смещенной точки сравнения. Долгое время лихорадка рассматривалась как симптом различных инфекционных и воспалительных заболеваний. В настоящее время установлено, что она представляет собой комплексный координированный ответ организма человека и гомойотермных животных на воздействие различных болезнетворных факторов и относится к проявлениям острофазной реакции иммунного ответа. Проявления лихорадки стереотипны и в основном не зависят от вида этиологического фактора, что и позволяет отнести ее

к типовым патологическим процессам. Основным проявлением лихорадки является повышение температуры «ядра» тела, не зависящее от температуры внешней среды. Эта способность присуща только гомойотермным организмам, поскольку пойкилотермные животные не способны накапливать в своем организме тепло.

Защитно-приспособительное значение лихорадки:

- усиливается иммунный ответ организма вследствие активации Т- и В-лимфоцитов, ускорения превращения последних в плазматические клетки, что стимулирует образование антител; повышается образование интерферона;

- подъем температуры тела может активировать функцию фагоцитирующих клеток и НК-клеток (натуральные киллеры);

- активируются ферменты, угнетающие репродукцию вирусов;

- замедляется размножение многих бактерий и снижается устойчивость микроорганизмов к лекарственным препаратам;

- возрастают барьерная и антитоксическая функции печени;

- гепатоциты усиленно продуцируют так называемые белки острой фазы; некоторые из этих протеинов связывают бивалентные катионы, необходимые для размножения микроорганизмов;

Лихорадка как санологический феномен является полиэтиологичной, т.е. вызывается многими причинами. В процессе возникновения и развития лихорадки основная роль отводится так называемым пирогенным веществам. Они подразделяются на первичные и вторичные. Их значение различно. Первичный пироген — это главный этиологический фактор для развития лихорадки, а вторичный пироген — это основное звено патогенеза лихорадки. Первичные пирогены могут быть инфекционного и неинфекционного происхождения. Инфекционные пирогены (их также называют экзогенными) в основном представляют собой термостабильные липополисахариды бактериальных мембран. К ним относятся эндотоксины грамотрицательных бактерий, из которых были получены путем очистки от белка высокоактивные пирогенные препараты, такие как пирогенал, пиромен, пирексаль. Эти вещества оказывают пирогенное действие в малых дозах, но при повторном введении они становятся менее активными, т.е. по отношению к ним развивается толерантность. Кроме липополисахаридов, роль экзопирогенов могут играть полисахариды, белки и нуклеиновые кислоты некоторых возбудителей инфекций.

При неинфекционной лихорадке первичными пирогенами являются продукты распада нормальных и патологически измененных тканей

и лейкоцитов, иммунные комплексы, фрагменты комплемента. Первичные пирогены, как инфекционные, так и неинфекционные, сами по себе не могут вызвать характерную для лихорадки перестройку теплорегуляции. Их действие опосредуется через образование вторичных пирогенов, которые в состоянии такую перестройку вызвать.

Образование вторичных пирогенов является основным патогенетическим фактором индуцирующим санологический феномен лихорадки независимо от вызывающей ее причины. Внутривенное введение вторичных пирогенов вызывает лихорадку уже через 10—20 мин, а введение их в очень малых количествах (нанограммы) в область теплорегулирующего центра (преоптическая область гипоталамуса) стимулирует развитие лихорадки почти немедленно. Действие пирогенов на нейроны гипоталамуса реализуется через образование простагландинов, которые в данном случае играют роль медиаторов. Предполагается следующий механизм образования простагландинов: вторичные пирогены активируют фосфолипазу А₂, которая расщепляет фосфолипиды нейрональных мембран с образованием арахидоновой кислоты; из нее при участии фермента циклооксигеназы образуются простагландины (PG). PGE₁ и PGE₂ в нейронах центра терморегуляции повышают активность аденилатциклазы, что сопровождается повышением образования цАМФ и перестройкой обмена веществ. Это, в свою очередь, приводит к изменению порогов чувствительности «холодовых» и «тепловых» нейронов к температурным влияниям и вызывает смещение «установочной точки» (set point) на более высокий уровень.

Свойствами вторичных пирогенов обладают IL-1 и IL-6, фактор некроза опухолей (TNF) α ; менее выраженное пирогенное действие оказывают интерферон, катионные белки и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Местом образования вторичных пирогенов являются все фагоцитирующие клетки (гранулоциты, клетки системы мононуклеарных фагоцитов), а также эндотелиоциты, клетки микроглии; установлено, что в последних могут синтезироваться IL-1, IL-6, TNF- α . В лимфоцитах образуются интерферон и TNF- α . Продукция вторичных пирогенов вышеперечисленными клетками осуществляется в условиях активации их функции при контакте с первичными пирогенами в процессе фагоцитоза различных микроорганизмов, погибших или поврежденных клеток, иммунных комплексов, продуктов деградации фибрина и коллагена. Процесс образования вторичных пирогенов является температурозависимым и нуждается в транскрипции специфических информационных РНК

(иРНК). В условиях *in vitro* установлено, что образование пирогенов прекращается при нагревании лейкоцитов до 56 °С в течение 30 мин, а также при добавлении в инкубационную среду 2,4-динитрофенола, подавляющего окислительное фосфорилирование. Независимо от степени выраженности лихорадки в ней различают три стадии: 1) подъема температуры тела; 2) стояния температуры на высоком уровне и 3) понижения температуры

При лихорадке происходят изменения едва ли не всех видов обмена веществ (системные обменные КТР). Специфичным для лихорадки, как таковой, следует считать активацию окислительных процессов. На каждый 1 °С повышения температуры тела основной обмен увеличивается на 10—12%. Повышается потребность в кислороде. Содержание СО₂ в артериальной крови снижается (главным образом, во второй стадии лихорадки) из-за усиления альвеолярной вентиляции.

Изменения углеводного и жирового обмена связаны с возбуждением симпатической нервной системы, сопровождающимся повышенным распадом гликогена в печени и усилением липолиза. Содержание гликогена в гепатоцитах снижается и происходит некоторое повышение содержания глюкозы в крови; иногда у лихорадящего больного обнаруживается глюкозурия. Усилены мобилизация жира из депо и его окисление, что является основным источником энергии у лихорадящих больных. Вместе с тем могут иметь место незавершенность окисления жирных кислот и повышенное образование кетоновых тел.

Происходит активация протеолиза в мышцах и снижение его синтеза под действием кортизола, секреция которого усиливается. При инфекционных лихорадках может обнаруживаться отрицательный азотистый баланс. Кроме повышенного распада белка, этому способствует и пониженное поступление его с пищей вследствие анорексии. Усиление липолиза и протеолиза ведет к снижению массы тела при продолжительной лихорадке.

Водно-солевой обмен также подвержен изменениям. На второй стадии лихорадки происходит задержка в тканях воды и хлорида натрия, что связывают с повышением секреции альдостерона. На конечной стадии выделение из организма воды и NaCl повышено (с мочой и потом). При хронической лихорадке обмен хлоридов не нарушен. Развитие лихорадки сопровождается снижением концентрации свободного железа в сыворотке крови, вместе с тем в ней возрастает содержание ферритина. При длительной лихорадке может развиваться железодефицитное состояние, следствием его могут явиться психическая депрессия, гипохромная анемия

и запоры. В основе этих нарушений лежит понижение активности дыхательных ферментов. Снижается свободное содержание в сыворотке и других бивалентных катионов (Сi, Zn) вследствие усиленного связывания их белками «острой фазы», которые при лихорадке синтезируются печенью в повышенном количестве для обеспечения антимикробного действия.

Лихорадочное состояние может сопровождаться сдвигами кислотно-основного состояния: при умеренной лихорадке возможно развитие газового алкалоза (в связи с гипокапнией), а при лихорадке высокой степени — метаболического ацидоза.

При лихорадке имеются изменения условнорефлекторной деятельности. Возникает ослабление дифференцировочного торможения, происходит растормаживание ранее выработанных условных рефлексов (повышенная возбудимость). Но при высокой лихорадке нередко возникают бред, иногда галлюцинации, возможна потеря сознания, могут развиваться судороги.

При лихорадке активация центров симпатической нервной системы со стороны других ФС обуславливает целый ряд КПР.

Лихорадка сопровождается развитием стресса (неспецифическая саногенетическая реакция). В связи с этим повышается продукция АКГГ и глюкокортикоидов. Возбуждение симпатической нервной системы сопровождается повышенным поступлением в кровь катехоламинов. Кроме того, при лихорадке усиливается секреция альдостерона и гормона роста.

Изменяется, прежде всего, функция сердечно-сосудистой системы: учащение ЧСС, аритмия, перегрузочная форма сердечной недостаточности (возбуждение ВНС, прямое действие высокой температуры на синусовый узел). Артериальное давление несколько повышается в первой стадии лихорадки (наблюдается спазм сосудов кожи для уменьшения теплоотдачи), во второй стадии оно становится нормальным или снижается на 10—15% по сравнению с нормой (т.к. сосуды кожи расширяются для повышения теплоотдачи). В третьей стадии лихорадки артериальное давление снижено или нормально. При критическом снижении температуры тела может развиваться острая сосудистая недостаточность (коллапс). Возможны нарушения микроциркуляции в легких — стаз, застойные явления. Давление крови в легочной артерии нередко увеличивается в связи с констрикцией ее ветвей.

Дыхание может быть несколько замедлено в первой стадии лихорадки и учащено во второй стадии, что способствует нарастанию теплоотдачи. Эти изменения объясняются действием гипертермии на бульбарный

дыхательный центр.

В первую стадию лихорадки увеличивается диурез. Это связано с повышением кровяного давления из-за спазма сосудов кожи и оттоком значительной массы крови во внутренние органы, в том числе и в почки. На второй стадии лихорадки диурез уменьшен, что обусловлено в основном задержкой воды и натрия в тканях (повышена секреция альдостерона) и повышенным испарением воды с поверхности гиперемированной кожи и слизистых дыхательных путей. В третьей стадии лихорадки диурез вновь увеличивается, а при критическом падении температуры в связи с резким усилением потоотделения и гипотонией диурез снижается. Иногда развивается альбуминурия, в моче появляются гиалиновые цилиндры.

Существенные изменения происходят при лихорадке в желудочно-кишечном тракте. Снижение слюноотделения обуславливает сухость во рту, эпителиальный покров губ высыхает и трескается, появляется налет на языке. Возникает жажда, резко снижается аппетит. Угнетается секреция желудочного, поджелудочного и кишечного соков. Все это ведет к нарушению пищеварения. Угнетается моторика желудка и тормозится его опорожнение, это вызывает рвоту. Двигательная функция кишечника также снижается, в связи с этим развиваются запоры. Застой в кишечнике в сочетании с понижением секреции пищеварительных соков способствует усилению процессов брожения и гниения, развитию аутоинтоксикации и метеоризма.

Отрицательное воздействие лихорадки на организм выявляется главным образом при резко выраженном и длительном повышении температуры тела (порочный круг СГР). Оно связано со стимуляцией функции сердца, которая может привести к развитию перегрузочной формы сердечной недостаточности, особенно у людей пожилого и старческого возраста, а также у пациентов, ранее уже имевших то или иное заболевание сердца. Представляет опасность возможность развития коллапса при критическом снижении температуры тела в заключительную стадию лихорадки. При лихорадке высокой степени может произойти подавление иммунных реакций.

У детей при высокой лихорадке могут развиваться судороги, которые не всегда устраняются приемом жаропонижающих препаратов. При температуре выше 41 °С может развиваться отек мозга или острая недостаточность кровообращения из-за лабильности водно-солевого обмена. Длительно лихорадящие больные (при туберкулезе, бруцеллезе, сепсисе) обычно находятся в состоянии резкого истощения и ослабления

жизненных функций.

Возникающие при лихорадке изменения лишь отчасти зависят от действия высокой температуры тела и возбуждения симпатической нервной системы. Значительная часть наблюдаемых при лихорадке метаболических и функциональных сдвигов представляет собой проявления ответа острой фазы, одним из компонентов которой является и сама лихорадка. Кроме нее, проявлениями этой реакции служат развитие стресса, лейкоцитоз, синтез в печени белков острой фазы, повышение активности иммунной системы и ряд других изменений.

Следует отличать гипертермию от лихорадки, которая является системным комплексным саногенетически процессом.

Отличия лихорадки от перегревания довольно существенны. Для возникновения лихорадки главным этиологическим фактором является первичный пироген, а для развития перегревания — высокая температура окружающей среды (в условиях жаркого климата, производства).

Механизм повышения температуры тела при лихорадке абсолютно не идентичен таковому при перегревании. При лихорадке происходит смещение «установочной точки» на более высокий уровень функционирования под влиянием пирогенов (деархивация более древней филогенетической адаптационной программы). Перестройка функции центра терморегуляции при лихорадке направлена на активную задержку тепла в организме независимо от внешней температуры, при этом механизмы терморегуляции сохранены.

При перегревании не происходит смещения «установочной точки» терморегулирующего центра. При перегревании организм стремится освободиться от лишнего тепла путем максимального напряжения процессов теплоотдачи, чему препятствует повышенная температура окружающей среды. Таким образом, при перегревании механизмы терморегуляции нарушены: при высокой температуре воздуха, высокой влажности воздуха, отсутствии ветра теплоотдача существенно снижена. В отличие от лихорадки повышение температуры тела при перегревании является не активным, а пассивным процессом, и деятельность терморегулирующих центров направлена не на накопление в организме тепла, а на воспрепятствование изменению температурного гомеостаза.

При лихорадке (управляемая саногенетическая программа) процесс активного повышения температуры тела обычно останавливается, когда она достигает 41 °С (за счет системы эндогенного антипиреза). При перегревании такого ограничения нет: температура тела может повышаться вплоть до гибели организма. Человека лихорадит одинаково в широком

диапазоне температур внешней среды (т.е. развитие лихорадки не зависит от внешней температуры). При перегревании же степень повышения температуры тела напрямую зависит от условий теплоотдачи во внешнюю среду (т.е. от температуры среды). Кроме этого, лихорадка и перегревание отличаются по последствиям их развития для организма. Лихорадка как типовой санологический процесс имеет для организма в основном положительное значение и лишь в особых случаях -отрицательное (см. выше). Кстати, учитывая саногенетический характер действия лихорадки на организм, вопрос о полезности применения жаропонижающих средств не может решаться однозначно. Перегревание же имеет отрицательное воздействие на организм всегда.

ГЛАВА 9. Функциональная система морфогенетического гомеостаза: структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и саногенез системы

Функциональная система поддержания морфогенетического гомеостаза называется иммунной системой (ИС). Иммунная система предназначена для поддержания антигенного постоянства организма (генетический гомеостаз) и уничтожения экзогенных патогенов (определение «свой—чужой»). Кроме того, иммунная система принимает участие в комплементарной регуляции клеточных функций и в процессе клеточной пролиферации. ИС обладает всеми признаками функциональной системы, располагая собственным сенсорным аппаратом (*рецепция результата*), *обратной афферентацией*, «*исполнительными структурами*» и *центральной архитектоникой* (память и обучаемость). Конечный смысл этой деятельности (*полезный приспособительный результат*) сводится к восстановлению морфогенетического гомеостаза.

Иммунная система обеспечивает развитие иммунных реакций — иммунитета. Иммунитет следует рассматривать как специфическую саногенетическую реакцию, так как ее пусковым звеном является обнаружение во внутренней среде антигена, как следствие какого-либо повреждения в организме (повреждение покровных барьеров, разрушение тканевых структур и т. д.). Именно поэтому ИС является саногенетической ФС организма. Данная ФС имеет в большей степени наследственную природу, но также продолжает совершенствоваться и развиваться в процессе всей жизни организма. Приобретенный иммунитет развивается в результате перенесенной инфекции или иммунизации. Он также строго специфичен, но не передается по наследству.

До сих пор мы рассматривали ситуации, в которых повреждение ФС запускало ту или иную защитную саногенетическую программу, универсального по отношению ко многим разным патогенам. Вместе с тем в ходе эволюции живых систем, ряд животных приобрели особую

способность *создавать и архивировать адресные саногенетические программы*, индивидуально подобранные к разным по природе факторам воздействия. Функции иммунной системы строго специфичны и базируются, прежде всего, на специфичности антител и лимфоцитов, обусловленной существованием феномена иммунологической памяти. ИС формирует две принципиально различных формы реакции, два вида иммунитета: гуморальный (антитела и цитокины) и клеточный (лимфоцитарный), между которыми существует тесная взаимосвязь. Оптимальное функционирование иммунной системы обеспечивается специфическим взаимодействием их друг с другом, а также с нелимфоидными элементами, главным из которых является антиген-представляющие клетки (АПК).

1. Морфофункциональное строение и основные функции.

1.1. Рецепция результата.

ИС способна распознавать индивидуальность любого агента, попадающего в организм, отличая при этом «своего» от «чужого». Из всех механизмов иммунитета лимфоциты наиболее тонко реагируют на нарушение структурного генетического гомеостаза. Отличить «свое» от «чужого» — главная задача лимфоцитов и сопряженных с ними реакций. Эта способность обеспечивается специальным антиген-специфическим рецепторным аппаратом Т- и В-лимфоцитов. Иммунный ответ всегда требует кооперации антиген-презентирующие клеток и лимфоцитов. Антиген-презентирующие функции выполняют, в основном, система мононуклеарных фагоцитов и другие виды клеток (эндотелиальные, глиальные). Главным способом распознавания или рецепции является *фагоцитоз* — процесс поглощения вредных чужеродных частиц (бактерии, свои мёртвые или погибающие клетки) клетками ИС (*фагоциты*). Химические сигналы, поступающие от бактерий (фактор некроза опухоли альфа и липополисахариды), пептиды системы свёртывания, продукты системы комплемента привлекают фагоциты к месту, где патоген проник в организм. Эти сигналы могут исходить и от других фагоцитов, уже присутствующих там.

Фагоциты перемещаются путём хемотаксиса и контактируют с бактериями, посредством связывания с ними их поверхностных рецепторов. Эта связь приводит к поглощению бактерий фагоцитами. Часть фагоцитов («профессиональные») имеют на своей поверхности молекулы-рецепторы, которые обнаруживают чужеродные объекты, например, бактерии человека. К *профессиональным фагоцитам*

относятся нейтрофилы, моноциты, макрофаги, дендритные клетки и тучные клетки.

Фагоциты имеют на своей поверхности множество различных рецепторов, благодаря которым они связывают чужеродный материал. К ним относятся опсониновые рецепторы, Скевенджер-рецепторы и Толл-рецепторы. Опсониновые рецепторы необходимы для фагоцитоза бактерий, которые покрыты иммуноглобулином G (IgG) или комплементом. (*комплемент — комплекс белковых молекул в крови, которые разрушают клетки или помечают их для уничтожения*). Скевенджер-рецепторы связываются с крупными молекулами поверхности бактериальной клетки, а толл-рецепторы связываются с более специфичными молекулами чужеродных агентов. Связывание Толл-подобных рецепторов вызывает выброс фагоцитами группы информационных молекул -гормонов, которые вызывают воспаление. Фагоциты — как носители рецепторов являются системой своеобразных подвижных мобильных рецепторов.

Макрофаги поглощают большое количество чужеродного материала и часто выделяют некоторые непереваренные частицы обратно. Этот материал является сигналом для миграции других макрофагов из крови. Фагоциты способны поглощать почти любое вещество. Макрофаги находятся по всему телу почти во всех тканях и органах (например, клетки микроглии в головном мозге и альвеолярные макрофаги в лёгких). Макрофаги обычно находятся только в тканях и редко попадают в кровотоки. Продолжительность жизни тканевых макрофагов, по разным оценкам, от 4 до 5 дней

Дендритные клетки — специализированные антиген-презентирующие клетки, у которых есть длинные отростки, называемые дендритами, которые помогают поглощать микробы и другие патогены. Дендритные клетки находятся в тканях, которые контактируют с окружающей средой, в основном в коже, внутренней оболочке носа, лёгких, желудка и кишечника

Тучные клетки имеют Толл-подобные рецепторы, которые специализируются на обработке фимбриальных белков на поверхности бактерий, участвующие в прикреплении к бактерии к тканям. Тучные клетки могут принимать участие в презентации антигена и взаимодействуют с дендритными клетками, Т- и В-лимфоцитами. Кроме этих функций, тучные клетки образуют цитокины, которые запускают реакцию воспаления, привлекая при этом фагоциты в зону инфекции

После фагоцитоза, макрофаги и дендритные клетки могут перемещать патогенный материал обратно на свою поверхность для отображения

(презентации) для других клеток иммунной системы (презентация антигена). Некоторые фагоциты поступают в лимфатические узлы и презентуют антигенный материал лимфоцитам. Этот процесс важен в формировании иммунитета. Фагоцитоз включает последовательность молекулярных процессов: после связывания с рецептором фагоцит окружает бактерию и поглощает её. Фагоцитоз бактерии человеческим нейтрофилом происходит примерно за 9 минут. Внутри фагоцита бактерия оказывается в составе фагосомы. В течение минуты фагосома сливается с лизосомой или гранулой, содержащими литические ферменты, с образованием фаголизосомы. Заключённая бактерия подвергается агрессивному воздействию и погибает. После поглощения, чужеродные белки (антигены) разрушаются до пептидов внутри дендритной клетки или макрофага. Эти пептиды затем связываются с гликопротеинами главного комплекса гистосовместимости (МНС) клетки, которые осуществляют возвращение назад на поверхность фагоциты, где они могут быть «представлены» лимфоцитам..

Еще одной клеткой принимающей участие в процессе рецепции являются эозинофилы, которые презентуют на своей поверхности Fc-рецепторы, специфичные для Ig E. После чего они секретируют цитокины для реализации противопаразитарного иммунитета

1.2. Обратная афферентация..

Активированные моноциты секретируют растворимые цитотоксины (монокины), интерлейкин (ИЛ-1), фактор некроза опухоли (ФНО), интерферон-гамма. Моноциты синтезируют отдельные компоненты системы комплемента. Они распознают антиген и переводят его в иммуногенную форму (презентация антигена).

Дендритные клетки находятся в тканях, которые контактируют с окружающей средой, в основном в коже, внутренней оболочке носа, лёгких, желудка и кишечника. После активации и рецепции, они, в отличие от макрофагов, способны мигрировать в лимфатические ткани, где взаимодействуют с Т- и В-лимфоцитами. Дендритные клетки активируют (передают сигнал) находящиеся там Т-лимфоциты, которые затем дифференцируются в Т-киллеры и Т-хелперы для возникновения и организации приобретённого иммунного ответа. В свою очередь, активированные Т-хелперы взаимодействуют с макрофагами и В-лимфоцитами. Интактные удаленные от очага макрофаги могут быть активированы для выполнения киллерных функций Т-хелперами (подгруппа лимфоцитов, отвечающих за активацию

макрофагов). Т-хелперы способны привлекать другие фагоциты в зону инфекции несколькими путями. Они активируют макрофаги, посылая сигнал в виде гамма-интерферона и экспрессируя белок CD154. Кроме того, они выделяют цитокины, которые действуют на костный мозг, стимулируя образование в нем моноцитов и нейтрофилов, а также вырабатывают некоторые цитокины, которые отвечают за миграцию моноцитов и нейтрофилов в кровеносное русло.

Тучные клетки также взаимодействуют с Т- и В-лимфоцитами. Они образуют цитокины, которые запускают реакцию воспаления, привлекая при этом фагоциты в зону инфекции.

Макрофаги, расположенными в ткани в области инфекции, сигнализируют о возникновении инфекционного очага, вырабатывая интерлейкин-1, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли, а также другие цитокины, которые вызывают нейтрофилы и моноциты из кровеносного русла.

Для общения друг с другом лимфоциты выделяют медиаторные молекулы — лимфокины (цитокины), которые работают, в основном, как аутокринные и паракринные регуляторы:

1.Интерлейкины (ИЛ) — гликопротеидные медиаторы лейкоцит-лейкоцитарных взаимодействий:

- а) противовоспалительные — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8;
- б) стимуляторы роста лимфоцитов — ИЛ-2, ИЛ-9;
- в) переключение синтеза классов Ig, — ИЛ-4, ИЛ-5;
- г) прекращение синтеза цитокинов, обеспечение отрицательной обратной связи — ИЛ-10.

2.Интерфероны (ИНФ) — естественные противовирусные белки, включающие защитную противовирусную программу при вирусном повреждении клетки. Поскольку вирус сам представляет патогенную программу их механизм действия основан на торможении ее считывания и копирования клетками организма. Интерфероны связываются с рецепторами клеток, а частично поступают внутрь их, индуцируя там выработку простагландинов и лейкотриенов. В результате зараженная вирусом клетка резко снижает синтез вирусной РНК и белков вируса.

3.Множество колониестимулирующих факторов (КСФ), также производящиеся Т-клетками — эти факторы обеспечивают взаимодействие лимфоидной и гемopoэтической систем, инициируя лейкоцитоз, сдвиг ядерной формулы гранулоцитов. КСФ регулируют продукцию гранулоцитов и моноцитов.

4.Главный комплекс гистосовместимости (ГКГС), связанные

с мембраной гликопротеиды — является главным звеном иммунного ответа, определяющий механизм процессинга антигенов антиген-презентирующими клетками (АПК)

1.3.«Исполнительные структуры».

Иммунная система человека представляет из себя комплекс органов и клеток, способных выполнять иммунологические функции. ИС состоит из отдельных органов и клеточных элементов, рассредоточенных по всему организму. Прежде всего, иммунный ответ осуществляют лейкоциты. Лейкоциты — собирательное понятие, введённое в XIX веке и сохраняемое для простоты противопоставления «белая кровь — красная кровь». По современным данным лейкоциты различаются по происхождению, функциям и внешнему виду. Часть лейкоцитов способны захватывать и переваривать чужеродные микроорганизмы (фагоцитоз), а другие могут вырабатывать антитела. Вследствие этого существует несколько видов деления лейкоцитов, простейший из которых основан на наличии/отсутствии специфических гранул в их цитоплазме:

1.Зернистые лейкоциты (*гранулоциты*) — клетки, имеющие крупные сегментированные ядра и обнаруживающие специфическую зернистость цитоплазмы; в зависимости от способности воспринимать красители они подразделяются:

А) нейтрофильные — обычно находятся в кровеносном русле и являются наиболее распространённым типом фагоцитов, составляя 50—60% от всех циркулирующих в крови белых кровяных клеток. Как только поступает соответствующий сигнал, они в течение примерно 30 минут выходят из крови и достигают зоны инфекции. Они способны быстро поглощать чужеродный материал. Нейтрофилы не возвращаются в кровь; они превращаются в клетки гноя и погибают. Обычно нейтрофилы не выходят из костного мозга до наступления зрелости, но при инфекции высвобождаются в кровь предшественники нейтрофилов — миелоциты и промиелоциты.

Нейтрофилы способны выделять продукты (сигнальные молекулы), которые стимулируют моноциты и макрофаги. Нейтрофильные выделения усиливают фагоцитоз и образование реактивных форм кислорода, участвуя таким образом во внутриклеточном уничтожении. Выделения от первичных гранул нейтрофилов стимулируют фагоцитоз бактерий, покрытых IgG.

Б) базофильные — очень крупные гранулоциты. Гранулы базофилов содержат большое количество гистамина, серотонина, лейкотриенов, простагландинов и других медиаторов аллергии и воспаления. Базофилы

принимают активное участие в развитии аллергических реакций немедленного типа (реакции анафилактического шока). Благодаря базофилам яды насекомых или животных сразу блокируются в тканях и не распространяются по всему телу. Базофилы являются прямыми родственниками и аналогами *тучных клеток*. Подобно им базофилы несут на поверхности иммуноглобулин Е и способны к дегрануляции (высвобождению содержимого гранул во внешнюю среду) или аутолізу (растворению, лизису клетки) при контакте с антигеном-аллергеном. При дегрануляции или лизисе базофила высвобождается большое количество гистамина, серотонина, лейкотриенов, простагландинов и других биологически активных веществ. Базофилы способны к эмиграции за пределы кровеносных сосудов, причём могут жить вне кровеносного русла, становясь резидентными тканевыми тучными клетками. Базофилы обладают способностью к хемотаксису и фагоцитозу, хотя, по всей видимости, фагоцитоз не является для базофилов ни основной, ни естественной активностью. Единственная их функция — мгновенная дегрануляция, ведущая к усилению кровотока, увеличению проницаемости сосудов, росту притока жидкости и прочих гранулоцитов. Другими словами, главная функция базофилов заключается в мобилизации остальных гранулоцитов в очаг воспаления.

В) эозинофильные — двудольчатое ядро (у нейтрофила оно имеет 4—5 долей, а у базофила не сегментировано). Эозинофилы менее многочисленны, чем нейтрофилы. Большая часть эозинофилов недолго остаётся в крови и, попадая в ткани, длительное время находится там. Эозинофилы способны к активному амёбoidalному движению, к проникновению за пределы стенок кровеносных сосудов и к хемотаксису (преимущественному движению в направлении очага воспаления или повреждения ткани). Эозинофилы, как и нейтрофилы, способны к фагоцитозу, причём являются микрофагами, то есть способны, в отличие от макрофагов, поглощать лишь относительно мелкие чужеродные частицы или клетки. Однако, эозинофил не является «классическим» фагоцитом, его главная роль — экспрессия Fc-рецепторов, специфичных для Ig E. Физиологически это проявляется в мощных цитотоксических, а не фагоцитарных, свойствах эозинофилов, и их активном участии в противопаразитарном иммунитете. Так же эозинофилы способны поглощать и связывать гистамин и ряд других медиаторов аллергии и воспаления. Они также обладают способностью при необходимости высвободить эти вещества, подобно базофилам. То есть

эозинофилы способны играть как про-аллергическую, так и защитную анти-аллергическую роль

2. Незернистые лейкоциты (**агранулоциты**) — клетки, не имеющие специфической зернистости и содержащие простое несегментированное ядро:

А) лимфоциты-клетки, обеспечивающие гуморальный иммунитет (выработка антител), клеточный иммунитет (контактное взаимодействие с клетками-жертвами) и регуляцию деятельности клеток других типов. При этом в свободной циркуляции в крови находится около 2% лимфоцитов, находящихся в организме, а остальные 98% находятся в тканях. По функциональным признакам различают три типа лимфоцитов: В-клетки, Т-клетки, НК-клетки.

В-лимфоциты распознают чужеродные структуры (антигены), вырабатывая при этом специфические антитела (белковые молекулы, направленные против конкретных чужеродных структур). Т-киллеры выполняют функцию регуляции иммунитета. Т-хелперы стимулируют выработку антител, а Т-супрессоры тормозят её. НК-лимфоциты осуществляют контроль над качеством клеток организма. При этом НК-лимфоциты способны разрушать клетки, которые по своим свойствам отличаются от нормальных клеток, например, раковые клетки. Содержание Т-лимфоцитов в крови составляет 65—80% от общего количества лимфоцитов, В-лимфоцитов — 8—20%, НК-лимфоцитов — 5—20%.

Б) моноциты — самые крупные клетки периферической крови, овальной формы с крупным бобовидным, богатым хроматином ядром и большим количеством цитоплазмы, в которой имеется множество лизосом. Моноцит — наиболее активный фагоцит периферической крови. Они могут поглощать относительно крупные частицы и клетки и, как правило, не погибают после фагоцитирования. Этим они отличаются от микрофагов — нейтрофилов и эозинофилов, способных поглощать лишь относительно небольшие частицы и как правило погибающих после фагоцитирования. Моноциты способны фагоцитировать микробов в кислой среде, когда нейтрофилы неактивны. Фагоцитируя микробов, погибших лейкоцитов, поврежденные клетки тканей, моноциты очищают место воспаления и подготавливают его для регенерации. Эти клетки образуют отграничивающий вал вокруг неразрушаемых инородных тел. В норме моноциты составляют от 3% до 11% общего количества лейкоцитов крови. Помимо крови, эти клетки всегда присутствуют

в больших количествах в лимфатических узлах, стенках альвеол и синусах печени, селезенки и костного мозга. Моноциты находятся в крови 2—3 дня, затем они выходят в окружающие ткани, где, достигнув зрелости, превращаются в тканевые макрофаги — гистиоциты. Моноциты образуются в костном мозге. В кровь выходят не окончательно созревшие клетки. Моноциты способны к активному амебоидному движению благодаря выростам цитоплазмы — псевдоподиям, к эмиграции за пределы кровеносных сосудов и к хемотаксису (преимущественной миграции в места воспаления или повреждения тканей). Моноциты также способны, подобно другим макрофагам, выполнять процессинг антигенов и представлять антигены Т-лимфоцитам для распознавания и обучения, то есть являются антигенпрезентирующими клетками иммунной системы. Моноциты синтезируют отдельные компоненты системы комплемента. Они распознают антиген и переводят его в иммуногенную форму (презентация антигена). В отличие от В- и Т-лимфоцитов, макрофаги и моноциты не способны к специфическому распознаванию антигена.

3. Эпителиальные, эндотелиальные, паренхиматозные клетки и фибробласты — «непрофессиональные» фагоциты. Фагоцитируют умирающие клетки и чужеродные организмы. Фибробласты, например, которые могут фагоцитировать коллаген в процессе ремоделирования шрамов, также способны частично поглощать чужеродные частицы. Непрофессиональные фагоциты более ограничены, чем профессиональные, в отношении частиц, которые они могут поглотить. Это связано с отсутствием у них эффективных фагоцитарных рецепторов, в частности опсонинов. Кроме того, большинство непрофессиональных фагоцитов не образуют реактивные кислород-содержащие молекулы для фагоцитоза.

У взрослых людей развитие иммунных клеток начинается в костном мозге. Лишь Т-лимфоциты дифференцируются внутри тимуса (вилочковой железы). Зрелые клетки расселяются в лимфоидных органах и на границах с окружающей средой, около кожи или на слизистых оболочках.

Костный мозг и тимус являются центральными органами иммуногенеза где развиваются и подвергаются первичному клональному отбору незрелые лимфоциты. Периферическим звеном иммунной системы являются селезенка и лимфатические узлы, в которых зрелые лимфоциты живут и осуществляют иммунные реакции. Периферическому звену иммунной системы относятся также лимфоэпителиальное глоточное кольцо и рассеянные лимфоцитарные скопления в желудочно-кишечном

тракте, в бронхах и мочеполовой системе. В костном мозге в постнатальный период из общей полустволовой лимфоидной клетки развиваются Т-клетки и В-клетки. Развитие Т- и В-клеток предполагает не просто их пролиферацию, но и активную дифференциацию (активное соматическое мутирование) их клонов. Таким образом, обеспечивается клональное разнообразие Т- и В-клеток. Будущие плазматические клетки, специализированные на синтез одного из классов иммуноглобулинов, развиваются из костномозговой клетки-предшественника. В —лимфоциты выходят из костного мозга достаточно зрелыми, а предшественники Т-лимфоцитов, также произведенные и диверсифицированные на множество клонов Т-клеток в костном мозге, отправляются для дальнейшего созревания в тимус, где параллельно процессу дифференцировки идет положительная и отрицательная их селекция. Вилочковая железа или тимус — сложноорганизованный орган. Он имеет две доли, состоящих из множества долек, каждая из которых имеет корковое и мозговое вещество. В коре тимуса имеются специальные эпителиальные клетки—няньки, участвующие в созревании лимфоцитов, но здесь преобладают незрелые (малые) Т-лимфоциты. В мозговом веществе, состоящим из дегенерирующих в результате апоптоза эпителиальных клеток, клеток стромы и звездчатых клеток (аналоги АПК), с которыми тесно контактируют Т-лимфоциты, происходит окончательная их дифференцировка и селекция. Энергичные митозы лимфоцитов, а также гибель части из них служат для окончательного определения полного набора зрелых Т-лимфоцитов, которые покидают тимус для дальнейшей колонизации периферических лимфоидных органов. Пройдя курс обучения уцелевшие выпускники, способные к взаимодействиям с аутологичными клетками иммунной системы, но аутоотолерантные, покидают тимус по венам. Дефекты в развитии и созревании тимуса чреваты нарушением созревания Т-лимфоцитов, приводящим к иммунодефицитам, а поражение тимуса нарушает негативную селекцию и приводит к развитию аутоиммунных процессов. С возрастом тимус за счет апоптозов эпителиальных клеток подвергается инволюции. Тимус не только иммунный, но и эндокринный орган. Его эпителиальные клетки продуцируют в кровь тимозин и тимулин, системное действие которых ведет к активации продукции АКТГ и кортикостероидов. Кроме того, в тимусе эпителиальными клетками, тимоцитами (созревающие лимфоциты) и пришлыми макрофагами образуется множество других цитокинов. Периферические лимфоидные органы и скопления лимфоцитов содержат зрелые лимфоциты и вспомогательные АПК располагаются

по всему организму, но количество их в зависимости от локализации различно.

Селезенка состоит из отходящих внутрь трабекул, формирующих опору для красной и белой пульпы. Красная пульпа представляет собой ретикулоэндотелиальные элементы: в основном макрофаги, окружающие венозные синусы и находящиеся среди них отдельные антителообразующие В-клетки. Белая пульпа представлена лимфоидной тканью, организованной в лимфоидные узелки вокруг артерий и артериол. В узелках находятся Т- и В- лимфоциты, а также звездчатые АПК для них. Селезенка работает как лимфоидный фильтр в системе кровообращения, являясь основным местом уничтожения опсонизированных как чужеродных (микробы), так и своих клеток (клетки крови). Процесс аутофагоцитоза, например, эритроцитов протекает в красной пульпе. Селезенка — это почти четверть лимфоидной ткани организма и мощная армия макрофагов. Ряд цитокинов и лейкокининов, вырабатываемых клетками селезенки, поступая в общий кровоток, запуская в печени синтез белков острой фазы. Иммунная функция селезенки может быть извращена. Так при спленомегалии селезенка может быть источником аутоантител, поражающих гепатоциты.

Лимфатические узлы состоят из корковой и мозговой зоны и работают также как фильтры, но в системе лимфообращения. Антиген, попадающий в корковый слой лимфатического узла по афферентным лимфатическим сосудам, процессируется и представляется звездчатыми ретикулярными клетками (местные АПК), расположенным вокруг них В-лимфоцитам, которые активно начинают пролиферировать и трансформироваться. Реактивной гиперплазией лимфоидных элементов, а не только лимфаденитом, кстати может объясняться увеличение узла при формировании иммунного ответа. В паракортикальной зоне антиген представляется Т-лимфоцитам. Продукты клеточной кооперации, сенсibilизированные Т-лимфоциты и плазматические В-клетки, продуценты антител, накапливаются в мозговом слое лимфатического узла, откуда с макрофагами возвращаются по эфферентным лимфососудам в циркуляцию и посткапиллярные венулы. Таким образом, лимфатический узел формирует динамическую иммунную реакцию.

Региональная лимфатическая система представлена рассеянными не инкапсулированными лимфоидными элементами, связанными со слизистыми оболочками. Лимфоциты расположены в слизистом и подслизистом слое под базальной мембраной с эпителиальными клетками. Из диффузных таких скоплений состоят носоглоточная, небная,

гортанная и язычная миндалины. Ярко выражены такие диффузные скопления в трахее, бронхах и кишечнике (пейеровы бляшки, аппендикс). В них преобладают активированные Т-лимфоциты (хелперы), но до трети имеет и В-клеток, особенностью которых считается специализация на синтез IgA. Ассоциированная со слизистыми лимфоидная ткань обособлена от остальных периферических органов и способна при иммунных ответах реагировать как целое, то есть местная сенсibilизация лимфоцитов одного участка может привести к иммунному ответу в другом месте. Например, энтеральная сенсibilизация может привести к иммунной реакции слизистой дыхательных путей. Это происходит по причине рециркуляции лимфоцитов в основном циркуляторном русле. Кроме указанных выше к элементам региональной лимфатической системы можно отнести ассоциированную с кожей лимфоидную ткань и грудной лимфатический проток, который также является важным источником Т-клеток.

Организм человека, обладающих механизмами врожденного и приобретённого иммунитета, производит множество разновидностей специфических иммунных клеток, каждая из которых отвечает за какой-то определённый антиген. Наличие большого количества разновидностей иммунных клеток необходимо для того, чтобы отражать атаки различных микроорганизмов, а также уничтожать собственные ткани, способные мутировать и изменять свой антигенный состав. Значительная часть этих клеток завершает свой жизненный цикл, так и не приняв участие в защите организма, например, не встретив подходящих антигенов.

Основными клетками, процессирующими антигены для В-лимфоцитов считаются дендритные ретикулярные клетки лимфоидных фолликулов, а для Т-лимфоцитов — интердигитирующие клетки лимфатических узлов. Антиген презентрующие клетки (АПК) не специализированы на обработку какого-то одного антигена. Они могут представлять любые антигены Т-клеткам соответствующей клональной специфичности. В-клетка также способна представлять антиген, однако, лишь тот уникальный антиген, к которому комплементарен его собственный поверхностный. В-лимфоциты в неактивной форме имеют на своей поверхности Ig-рецептор — иммуноглобулины Ig M и IgD, но в активированном виде (плазматическая клетка) поверхностные антитела отсутствуют. Активация В-клеток происходит под действием цитокинов, секретируемых активированными Т-лимфоцитами, которые стимулируют бласт-трансформацию В-лимфоцитов, с последующим развитием именно данного, специфического клона и превращением большинства В-

лимфоцитов в плазматические клетки (продуценты антител). Активация В-лимфоцитов может подразумевать и «переключение классов антител». Так первые антителообразующие В-клетки продуцируют IgM, позднее при первичном и вторичном ответе преобладает продукция IgG, IgA, а иногда и IgE той же специфичности.

Антигены, попадая в организм, избирательно взаимодействуют с рецепторами определенных клонов Т-лимфоцитов. Т-лимфоцит, воспринявший сигнал о структурном неблагополучии, начинает делиться, в результате чего возникает семейство однотипных клеток, или клон. Представители каждого клона реагируют только с одним антигеном, поэтому при попадании в организм нескольких антигенов в работу включается строго определенная группа лимфоцитов, остальные ждут своей очереди. Каждый новый антиген вызывает перетасовку среди лимфоцитов. Одни обесцениваются и сдаются в архив, откуда в качестве клеток памяти они в любой момент могут быть извлечены точно таким же антигеном. Селекция клонов, детерминируемая антигенными раздражителями, и есть суть лимфоцитарного иммунитета.

Именно это определяет три главных признака, которые отличают его от фагоцитарного иммунитета:

— Лимфоцитарный иммунитет является приобретенным. Это своеобразная эволюция внутри организма, когда отбор происходит среди клонированных клеток, а селекционирующим фактором служит антиген.

— Лимфоцитарный иммунитет специфичен, т.е. всякий раз нацелен на уникальный, строго определенный антиген.

— Лимфоциты способны к запоминанию. Клетки памяти обеспечивают более быстрый и интенсивный ответ при повторном контакте с тем же антигеном.

Таким образом, функциональной ячейкой лимфоцитарного гуморального иммунитета является совокупность антиген-распознающих, регуляторных и эффекторных Т- и В-лимфоцитов, работающих как самоуправляемая система, которая способна включаться в активные действия либо выходить из них. Ведущую роль исполняют Т-лимфоциты, а В-клетки, выполняя их инструкции, продуцируют антитела.

Периферические Т-лимфоциты, являющиеся долгожителями подразделяются на несколько видов:

1. Цитотоксические Т-лимфоциты-киллеры — распознают антигены, связанные с главным комплексом гистосовместимости на поверхности любых клеток и уничтожают их при помощи перфоринового лизиса.

2. Регуляторные Т-лимфоциты-хелперы — контролируют функции Т-

эффекторов и В-клеток путем межклеточного взаимодействия. Они контролируют множество функций В-клеток, включая их пролиферацию, дифференциацию и переключение изотипов через секрецию соответствующих цитокинов. Т-хелперы играют важную роль в определении преобладающего класса синтезируемых антител.

3. Современные работы отрицают существование Т-лимфоцитов, строго специализирующихся на супрессии. Функции предотвращения и подавления иммунного ответа распределены между частью Т-лимфоцитов-хелперов, вырабатывающих иммунодепрессивные цитокины, Т-лимфоцитами-киллерами, использующие для иммуносупрессии незавершенный киллерный эффект и частью В-клеток, продуцирующими антитела — структурные блокаторы антигенных рецепторов других В-клеток.

Хелперы, супрессоры, киллеры — это функциональные разновидности лимфоцитов. От их слаженного взаимодействия (кооперации) зависит полноценное развитие иммунной реакции, индуцируя их пролиферацию и продукцию соответствующих антител. Это создает антигенную индивидуальность, которая, как и все свойства организма, задана генетической программой. Будучи активированными определенными сигналами они могут выполнять одну или несколько функций: пролиферацию, дифференцировку, продукцию цитокинов.

В реакциях гуморального иммунитета большинство антителопродуцирующих клеток не выходят за пределы лимфоидной ткани — они действуют опосредованно, через антитела. Антитела можно рассматривать как своеобразные «обратные» информоны, секретлируемые В-лимфоцитами в кровь, в ответ на появление в организме антигенов. В отличие от других информонов антитела специфически взаимодействуют не с рецепторами микробных клеток, а с циркулирующими в крови или фиксированными на поверхности клеток антигенами, нейтрализуя их. В комплексе с антителами микробы теряют основную долю своей активности. К тому же антитела выступают в роли опсоинов, облегчая распознавание, поглощение и уничтожение микроба фагоцитом. До недавнего времени предполагалось, что антитела действуют только как сигналы — маркеры. В настоящее время установлено, что сами молекулы некоторых антител обладают каталитической активностью, в частности получены иммуноглобулины со свойствами гидролаз и ДНК-азы (А. М. Шустер, 1987).

Все антитела представляют собой иммуноглобулины состоящие из полипептидных цепей различной конфигурации. Выделяют 5 основных

классов:

1.IgG—наиболее широко распространенный мономерный класс иммуноглобулинов сыворотки крови. Это важный противовирусный и противобактериальный фактор и потенциальный опсонин, а также главный участник вторичного иммунного ответа и нейтрализатор токсинов. Этот Ig способен проходить через плаценту и обеспечивать пассивный иммунитет новорожденным. Он активирует систему комплемента по классическому пути.

2.IgA — мономер, связанный со слизистыми оболочками, является главным секреторным продуктом лимфоидной ткани урогенитального и пищеварительного тракта, верхних и нижних дыхательных путей. Содержится также в кожном секрете, молозиве и молоке. Особенно эффективен в обеспечении местной противомикробной защиты слизистых оболочек.

3.IgM — макроглобулин (крупная из 5 субединиц), первоначально продуцируемый активированными В-клетками во время первичного иммунного ответа. Распределен количественно в тканях и крови равномерно. Он является классическим активатором системы комплемента, эффективным опсонин и агглютинин.

4.IgD — иммуноглобулин, состоящий из 4 цепей, обнаруживается на поверхности незрелых В-клеток (в сыворотке мало) и предположительно участвует в дифференцировке В-лимфоцитов.

5.IgE — реагены (гомоцитотропные) кожнотропные антитела, прочно связывающиеся с рецепторами тучных клеток, базофилов, эозинофилов и тромбоцитов. В результате этой связи происходит дегрануляция этих клеток и высвобождение медиаторов анафилаксии. В основном этот Ig находится на лимфоцитах и моноцитах, но в небольших количествах присутствует и в крови, и в тканях.

Разнообразие антител заключается в том, что каждая В -лимфоцит и все его клональные потомки вырабатывают иммуноглобулин с уникальной структурой антиген-связывающих участков. Структура молекулы антитела варьируется из-за перетасовки и слияния иРНК. Структурное разнообразие позволяет во много раз расширить ширину структурного разнообразия, а значит структурного взаимодействия с различными по структуре антигенами.

Это качество является причиной того, что иногда антитела вступают в комплекс и с теми антигенами, которые сами по себе безвредны или являются «родными» для организма. Но даже вполне безобидный антиген в комплексе с антителами (например, чужеродный альбумин или «свой»

белок) может приобретать высокую патогенность. При этом характер патологического процесса, развивающегося под действием антител, зависит в первую очередь от того, на какие клетки организма нацелены антитела. Если в качестве мишеней для антител выступают тучные клетки, то развиваются явления анафилаксии. С тучными клетками особенно охотно реагирует антитела, относящиеся к иммуноглобулинам Е и, в меньшей степени, G. Поэтому анафилаксия чаще развивается у лиц, склонных к синтезу IgE в ответ на введение полноценных антигенов (белков) или гаптенов. В качестве мишеней для антител могут выступать также клетки циркулирующей крови. Если это эритроциты, то развивается иммунный гемолиз, если тромбоциты — иммунная (аллергическая) тромбоцитопения, если лейкоциты — иммунная (аллергическая) гранулоцитопения. Главными виновниками этих ситуаций служат антитела, относящиеся к IgM- и IgG-классам. Антитела могут фиксироваться не только на циркулирующих, но и на неподвижных клетках. Так, в качестве мишени для антител нередко выступают эндотелий и базальные мембраны сосудов.

Но есть другая разновидность лимфоцитарного иммунитета — клеточный иммунитет, основную роль в котором играют цитотоксические лимфоциты: Т-киллеры и Т-эффекторы. Подобно гуморальному, он строго ограничен структурной спецификой антигена. Реакции клеточного иммунитета играют главную роль в отторжении тканевых трансплантатов, они важны для устойчивости против вирусных инфекций. Выходя из-под контроля супрессирующих факторов, «запрещенные» клоны Т-лимфоцитов становятся опасными для собственных тканей. Это ведет к явлениям аутоагрессии и может приводить к повреждению тканей.

Количественная сторона иммунного ответа зависит от ряда гормонов, регулирующих морфофункциональное состояние тимико-лимфоидной системы, которая, как уже говорилось выше, не только служит объектом для действия различных гормонов, но и сама активно продуцирует их. Этот феномен является ярким примером интегрирования систем управления и обеспечивающее устойчивое функционирование организма его резистентность. На состоянии иммунных механизмов влияют также возраст, пол, конституциональные особенности, характер питания, физическое и психическое состояние, уровень стресса. Большое значение имеет количество, путь проникновения антигена в организм и срок его пребывания. Иммунный ответ подвержен аутоиммунной саморегуляции. Это, прежде всего, описанный Н. Эрне (1974) механизм выработки антител, которые снижают продукцию первичных антигенных рецепторов как Т-,

так и В-лимфоцитов. При первичной антигенной активации этого рецептора, последний стимулирует другой клон В-клеток к продукции антител к нему же самому. Эти антитела могут иметь (хотя и необязательно) структурное сходство с первичным антигеном и поэтому воспроизводят его структурную и связывающую способность по отношению к антигенному рецептору. Этот механизм аналогичен хорошо известному феномену выработки большого класса рецепторных антител, например, к инсулиновым или тиреоидным рецепторам соматических клеток. Согласно теории иммунологической сети, иммунная система способна таким образом вырабатывать функционально активные информационные копии многих эндогенных и экзогенных биорегуляторов, причем не только белковых. Подобные копии участвуют в нормальной регуляции роста и функций клеток, но способны и вызывать нарушения клеточной деятельности при аутоиммунных заболеваниях. Эти иммунологические образы могут сохраняться вместе с вырабатывающими их клонами и поддерживать иммунный ответ в отсутствие антигена. Таким образом может быть изготовлен аналог любого гормона или лекарства. Можно предположить, что на этом свойстве может быть основан древний принцип лечения «подобное подобным» или принцип гомеопатии.

1.4.Центральная архитектура.

В настоящее время имеется достаточно информации, позволяющей говорить о взаиморегуляции нервной, эндокринной и иммунной системы, что даёт основание объединить их в одну и называть иммунонейроэндокринной системой (Д. Чопра). Некоторые исследователи утверждают, что комплексная саногенетическая система организма включает в себя иммунную, нервную систему и железы внутренней секреции.

Весьма существенную роль в регуляции иммунитета играют различные **нервные центры**, имеющие отношение либо к непосредственному управлению иммунными реакциями, либо к иммунологической памяти. Известно, например, что раздражая различные участки мозгового ствола и гипоталамуса, можно вызвать либо стимуляцию, либо угнетение иммунных реакций. А. Д. Сперанский, раздражая мозговые структуры в области турецкого -седла, воспроизводил отдельные компоненты перенесенного до этого животным инфекционного процесса. Возможно, что хроническое раздражение промежуточного мозга растормаживало иммунологическую память.

Иммунная система подчиняется указаниям нервной системы, влияние которой на состояние и устойчивость иммунной системы несомненно.

Опиоидные пептиды — связующее звено между нервной и иммунной системой. E.W. Palmblad (1985) показал наличие на мембранах макрофагов и лейкоцитов рецепторов для опиоидных пептидов. Эндорфины и энкефалины стимулируют активность Т-клеточного звена иммунитета и нормальных Т-киллеров. Лимфоциты способны синтезировать нейротрансмиттеры, а клетки мозга воспринимают цитокины и могут производить ИЛ1. Граница между цитокинами и нейромедиаторами становится размытой.

Определенное влияние на течение иммунных процессов оказывают и высшие отделы центральной нервной системы, в частности, **кора головного мозга**, что доказывается следующими экспериментами. Если животному ввести какой-либо антиген, то примерно через 3—7 дней в его крови появятся антитела, титр которых будет нарастать примерно до четырнадцатого дня, а затем в течение двух недель титр антител в крови будет держаться на постоянном уровне, после чего он начнет снижаться и в течение 2—3 недель достигнет уровня так называемого остаточного титра. Если же животное предварительно частично декортицировать (то есть удалить определенные участки коры головного мозга), то у таких животных титр антител будет нарастать очень сильно, поднимаясь до чрезвычайно высоких цифр, и на этом уровне будет держаться длительное время. Произойдет как бы растворение процессов антителообразования. На состояние иммунной системы положительное влияние оказывает страх в небольших дозах. Здоровый страх повышает интенсивность обменных процессов, улучшает питание мозга, усиливает сопротивляемость инфекциям, а главное, защищает организм от сильнейших стрессов. При иммунизации активно вырабатывают антитела те организмы, чья нервная система относится к сильному типу. «Меланхолики» остаются иммунологически инертными. У холерика быстрее, чем у сангвиника истощаются иммунные возможности, болезнь скорее может перейти в хроническую форму.

В возникновении различных типов аллергий ведущее значение имеет индивидуальная *резистентность организма*, то есть склонность к аллергии обусловлена конституционными особенностями, типом нервной системы. В последнее время появились новые данные о наличии нейрогуморальной оси *нейросекреторный гипоталамус — костный мозг, селезенка*.

Селезенка, один из органов иммунной системы, через нервные волокна связана с мозгом и находится с ним в интенсивном биохимическом диалоге. Открытие нейроэндокринной иммунной системы мозга —

образования иммуномодуляторов и цитокинов, продуцируемых нейроэндокринными клетками гипоталамуса, сыграло важную роль в понимании механизмов контроля над иммунной системой и функцией костного мозга, селезенки, лимфатической ткани гипоталами-ческими ядрами. Экспериментальные данные о влиянии иммуномодуляторов (PRPs) на иммунные функции организма, в частности на функции костного мозга (через пролиферацию и дифференцировку клеток костного мозга), а также данные о роли симпатической нервной иннервации исполнительных органов иммунной системы в механизмах реализации иммунного ответа через влияния богатого пролином полипептида (PRP-1) гипоталамуса на углеводно-фосфорный обмен в иммунных органах послужили основанием для изучения зависимости метаболизма углеводно-фосфорного обмена селезенки, костного мозга и лимфатической ткани от функционального состояния паравентрикулярных ядер гипоталамуса. Эндокринный дисбаланс в организме может инициировать отклонения функции гипоталамуса и соответственно в лимфоидной ткани. Дисбаланс может быть вызван стрессом, типом питания и др. Так, было показано, что рацион питания отражается на иммунном статусе человека.

Иммунная система с самых ранних этапов своего развития тесно связана не только с нервной, но и эндокринной системой. Гормоны оказывают либо стимулирующий, либо депрессивный эффект на иммунную систему. Они влияют на пролиферацию иммунокомпетентных клеток, митоз, синтез белка, репликацию нуклеиновых кислот, экспрессию генов, изменения на клеточных мембранах. В процессе старения организма снижение функциональной активности эндокринной системы сопровождается понижением иммунных потенциалов. При старении ухудшается передача сигнала между иммунными клетками. Неверно информированная клетка может произвести недостаточно антител и токсинов, и вирус или бактерия завоеует больше жизненного пространства в организме. Так, старики страдают от безобидных для молодежи инфекций. Из-за ошибки связи между рецептором и ядром клетка может начать саморазрушаться.

Гипофиз образует гормоны, которые выступают регуляторами функций других эндокринных желёз. Существует синергизм между тимусом, соматотропным гормоном и тиреотропным гормоном и антагонизм между тимусом и адренокортикотропным гормоном по воздействию на иммунокомпетентные клетки. Гипофизарные гормоны аргинин-вазопрессин и окситоцин способны усиливать эффект Т-хелперов в суспензии селезёночных клеток. Иммуностимулирующий эффект

реализуется с помощью рецепторов лимфоцитах, затрагивает ИЛ-2 и стимулирует синтез γ -интерферона. В отсутствие тимуса отмечена повышенная активность щитовидной железы, дегенеративные изменения в половых железах.

Щитовидная железа и тимус имеют общее эмбриональное происхождение. Повышение функции щитовидной железы сопровождается, как правило, увеличением количества лимфоцитов, удаление щитовидной железы вызывает дегенерацию лимфоидной ткани и уменьшение количества лейкоцитов. Опыты показали, что гормоны щитовидной железы способны стимулировать только Т-лимфоциты. Имеет место заинтересованность лимфоидной ткани в нормальном функционировании щитовидной железы.

Контакт организма с антигеном вызывает активацию пролиферативных и синтетических процессов в иммунной системе. Пролиферация, нуклеиновый и белковый синтез происходит с участием ионов кальция. Кальциевый обмен контролируется паращитовидными железами, поэтому её функционирование влияет на протекание иммунных процессов. Т-клеточное звено сильнее заинтересовано в гормоне паращитовидной железы — парат-гормоне, чем В-клеточное звено. Функциональная активность макрофагов также зависит от парат-гормона.

Из регуляторных гуморальных механизмов иммунитета на первое место надо поставить воздействие глюкокортикоидов, продуцируемых **корой надпочечников**. Известно, что в первые часы любого стресса наблюдается лимфопения; кроме того происходит инволюция, то есть быстрое обратное развитие тимуса. И хотя эти явления длятся относительно недолго, они несомненно могут оказать влияние на динамику иммунных процессов. Гормон надпочечников кортизол снижает общее количество лимфоцитов с деструктивными процессами в тимусе, селезёнке и лимфоузлах. Гидрокортизол угнетает миграцию стволовых клеток из костного мозга, а также отменяет кооперативный эффект Т- и В-лимфоцитов. Глюкокортикоиды подавляют образование на мембранах макрофагов рецепторов, подавляют фагоцитоз. Катехоламины и гормоны коры надпочечников участвуют в процессах иммуногенеза.

Вторым важным гуморальным регуляторным фактором являются нейромедиаторы — адреналин и ацетилхолин. Доказано, в частности, что адреналин стимулирует, а ацетилхолин ингибирует фагоцитарную реакцию. Таким образом, изменение содержания в организме гормонов и нервных медиаторов может привести либо к стимуляции, либо к торможению тех или иных форм иммунной защиты.

При сахарном диабете снижена устойчивость к инфекционным

заболеваниям, нарушаются функции лимфоцитов. При недостатке инсулина страдает Т-клеточное звено иммунитета.

Женские половые гормоны сильнее воздействуют на иммунитет, чем мужские. Эстрадиол в физиологических концентрациях стимулирует митоз в популяциях иммунокомпетентных клетках. Эстрогены снижают активность киллерных лимфоцитов, стимулируют фагоцитарную активность макрофагов, угнетают миграцию кроветворных клеток из костного мозга. Наличие рецепторов к эстрогенам в популяциях тимусных лимфоцитов подтверждено исследованиями многих ученых; взаимодействие половых гормонов с системой иммунитета опосредовано осью гипоталамус — гипофиз — гонады — тимус, при этом выход в кровь лютеинизирующего гормона гипофиза контролируется эндокринными факторами тимуса под регулирующим влиянием половых гормонов. Во время беременности половые гормоны действуют иммунодепрессивно и предотвращают иммунный конфликт между матерью и плодом. При половом созревании полностью исчезают пищевые идиосинক্রазии, что говорит в пользу того, что определяющую роль в создании аллергического фона играют нервная и гормональная системы.

Некоторые ученые предполагают, что существует глубокая взаимосвязь между сексуальными центрами и иммунной системой человека. По запаху женщина может расшифровать состояние иммунной системы мужчины. Мужчина может оказаться странно привлекательным, благодаря устойчивой иммунной системе. Мощная иммунная система повышает шансы выживания. Верность или неверность партнёру зависит от количества лейкоцитов в крови. Иммунная система обезьян достигла высокого уровня развития и количество лейкоцитов у обезьян намного больше, чем у человека. Поэтому норма для них не один партнёр, а минимум два. Человеку иммунная система часто не позволяет быть полигамным. Особенно верны партнёру люди, живущие ближе к Северу, так как количество лейкоцитов у них гораздо меньше, чем у южан. Это одно из объяснений того, почему в восточных странах распространено многожёнство. Напрашивается вывод, чем сильнее иммунитет, тем выше сексуальность. Особенно тесно жизнеспособность связана с содержанием мужских гормонов. Главное вещество влюблённости — фенилэтиламин (ФЭН). Параллельно синтезируются эндорфины, активизирующие иммунную систему. Во время поцелуя мозг партнёров мгновенно производит анализ слюны и принимает решение о генетической совместимости. Женский мозг, помимо этого, определяет иммунный статус мужчины. Люди, счастливые в личной жизни, гораздо меньше болеют..

Люди, как и животные, немедленно реагируют на феромоны, которые регистрируются при обонянии гипоталамусом, отсюда информация поступает в центр сексуальной активности, после чего мы на подсознательном уровне начинаем или симпатизировать незнакомому человеку, или искать в нем скрытые недостатки. Симпатию теоретически можно «измерить» через содержание в мозге нейромедиатора фенилэтиламина).

Таким образом, гуморальные и центральные нервные влияния могут играть существенную роль в иммунной перестройке организма. Однако нельзя считать, что именно эти факторы определяют динамику иммунитета. Основные иммунологические реакции разворачиваются на клеточном уровне, а эндокринные органы и нервные центры осуществляют в основном лишь количественную регуляцию этих процессов.

1.5. Полезный приспособительный результат.

Полезным приспособительным результатом данной ФС является наиболее полная и адекватная функциональная реализация разных видов иммунитета. Сама по себе способность приобретать иммунитет — наследственное свойство организма, потому что лимфоциты даны человеку с рождения. Но это лишь основа, на которой развивается лимфоцитарный иммунитет. Если конституционная резистентность совершенствуется вместе с популяцией, видом и изменить ее в порядке «личной инициативы» невозможно, то приобретенный иммунитет растет вместе с хозяином. Он отражает его опыт борьбы с антигенными веществами, а потому всегда индивидуален. Эшелонированная эффективная защита организма опирается на многие ступени. Иммунитет, приобретаемый благодаря лимфоцитам — это мощный удар, сконцентрированный в одном направлении, по одному антигену. Другие мишени не поражаются. В этом и сила, но и очевидная слабость — можно пропустить другие антигены. Лимфоцитарные реакции развиваются медленно и механизмы иммунитета могут опоздать, так как микробы размножаются чрезвычайно быстро. Стратегия фагоцитарного иммунитета иная — воздействие на многие патогены сразу. Нередко этого достаточно, чтобы предотвратить болезнь или по крайней мере выиграть время для лимфоцитов. Именно сочетанием разных видов иммунитета достигается наиболее полная реализация ФС и максимальный полезный приспособительный результат.

2. Функциональные показатели и системные КТР.

В крови взрослого человека лейкоцитов содержится в 1000 раз

меньше, чем эритроцитов, и в среднем их количество составляет $4\text{—}9\cdot 10^9/\text{л}$. У новорождённых детей, особенно в первые дни жизни, количество лейкоцитов может сильно варьировать от 9 до $30\cdot 10^9/\text{л}$. У детей в возрасте 1—3 года количество лейкоцитов в крови колеблется в пределах $6,0\text{—}17,0\cdot 10^9/\text{л}$, а в 6—10 лет в пределах $6,0\text{—}11,0\cdot 10^9/\text{л}$.

Содержание лейкоцитов в крови не является постоянным, а динамически изменяется в зависимости от времени суток и функционального состояния организма (одно из проявлений КПП). Так, количество лейкоцитов обычно несколько повышается к вечеру, после приёма пищи, а также после физического и эмоционального напряжения. Увеличение количества лейкоцитов в единице объёма выше верхней границы нормы называется *лейкоцитозом*, а уменьшение её ниже нижней границы — *лейкопенией*.

Истинный лейкоцитоз возникает при усилении образования лейкоцитов и выхода их из костного мозга. Если же увеличение содержания лейкоцитов в крови связано с поступлением в циркуляцию тех клеток, которые в обычных условиях прикреплены к внутренней поверхности сосудов, такой лейкоцитоз называют *перераспределительным*. Именно перераспределением лейкоцитов объясняются колебания в течение дня. Так, количество лейкоцитов обычно несколько повышается к вечеру, а также после еды.

Физиологический лейкоцитоз наблюдается в предменструальный период, во второй половине беременности, через 1—2 недели после родоразрешения.

Физиологический перераспределительный лейкоцитоз может наблюдаться после приёма пищи, после физического или эмоционального напряжения, воздействия холода или тепла.

Лейкоцитоз как патологическая реакция чаще всего свидетельствует об инфекционном или асептическом воспалительном процессе в организме. Кроме того, лейкоцитоз часто выявляется при отравлениях нитробензолом, анилином, в начальную фазу лучевой болезни, как побочный эффект некоторых медикаментов, а также при злокачественных новообразованиях, острой кровопотере и многих других патологических процессах. В наиболее тяжёлой форме лейкоцитоз проявляется при лейкозах.

Лейкопения также может быть физиологической (конституциональная лейкопения) и патологической, перераспределительной и истинной.

Некоторые причины лейкопении:

- хронические инфекции: туберкулёз, ВИЧ;
- синдром гиперспленизма;
- лимфогранулёматоз;
- апластические состояния костного мозга;
- стресс.

Компенсаторно-приспособительные реакции.

КПР до развития первичного иммунного ответа основан на неиммунологическом распознавании антигенов их компонентов. Это неспецифические факторы защиты: нормальная микрофлора лимфоидный фильтр (фагоцитоз), эндоцитоз, лизоцим, водно-липидная мантия Марчионини на коже, изменения рН, мочевины мочи, механические припятствия: мукоциллиарный эскалатор, сдвигание покровного эпителия ит. д. кислота желудка. Иммуноглобулины слизистой и ткани IgA интерфероны, До развития иммунного ответа запускается неспецифический фагоцитоз, выработка цитокинов острой фазы (лихорадка). Белки острой фазы (С-реактивный белок, лактоферрин) оказывают бактерицидное действие. Сывороточные белки взаимодействуют с бактериальными компонентами, способствуя активации фагоцитоза, выработке цитокинов и продукции интерферонов. Следующая линия обороны — ускоренные Т-независимые иммунные ответы: увеличение синтеза IgM, способствующий ограничению распространения инфекции и фагоцитозу патогенов. Циркулирующие иммуноглобулины могут обеспечивать следующие формы антибактериальной (генетической) защиты: нейтрализация токсинов (столбнячный), инактивацию факторов вирулентности, например, гиалуронидаз, блокаду бактериальных рецепторов ростовых факторов, например, железосвязывающих белков, невелировку эффекта бактериальных репеллентов фагоцитов, опсонизацию для фагоцитоза, литический эффект через комплемент, блокаду подвижности органов движения, предотвращения прикрепления бактерий к клеткам, путем конкурентного занятия соответствующих адгезивных молекул, прямая каталитическая активность некоторых иммуноглобулинов. Кроме того, используется усиление неспецифической цитотоксичности Т-лимфоцитов слизистых, ткани и крови, прямой контакт с НК-клетками, активация цитотоксических бактериостатических свойств непрофессиональных фагоцитов, например, зараженных (находящихся в них бактерии) фибробластов.

Одной из главных КПР ИС является реализация процесса с разной интенсивностью фагоцитоза. Когда фагоцит поглощает бактерию (или любой другой чужеродный материал), увеличивается потребление

кислорода, что называют респираторным взрывом. При этом образуются реактивные кислород-содержащие молекулы, которые обладают противомикробным действием. Соединения кислорода токсичны как для патогена, так и для самой клетки, поэтому они хранятся в ячейках внутри самой клетки.

Такой метод уничтожения проникающих микроорганизмов называют кислород-зависимое внутриклеточное уничтожение, который делится на 2 типа:

Первый тип — кислород-зависимое образование супероксидного радикала, уничтожающего бактерии. Супероксид превращается в пероксид водорода и синглетный кислород под действием фермента супероксиддисмутаза. Супероксиды также взаимодействуют с пероксидом водорода с образованием гидроксильной группы, которая помогает в уничтожении патогенных микробов.

Второй тип — использование фермента миелопероксидаза из нейтрофильных гранул. Когда гранулы сливаются с фагосомой, миелопероксидаза освобождается в фаголизосому, и этот фермент использует пероксид водорода и хлор для создания гипохлорита. Гипохлорит крайне токсичен для бактерий. Миелопероксидаза содержит пигмент гем, за счёт которого образуется зелёный цвет секретов, богатых нейтрофилами (например гной, инфицированная мокрота).

Фагоциты также могут уничтожать микроорганизмы кислород-независимым методом, но он менее эффективен, чем кислород-зависимый.

Различают 4 основных типа:

При первом типе используются электрически заряженные белки, которые повреждают клеточную мембрану бактерий.

При втором типе используются лизозимы; эти ферменты разрушают клеточную стенку бактерий.

При третьем типе используются лактоферрины, которые присутствуют в гранулах нейтрофилов и удаляют необходимое железо из бактерий.

При четвёртом типе используются протеазы и гидролазы для переваривания белков разрушенных бактерий.

Другой КПР ИС является изменение интенсивности апоптоза (процесс запрограммированной гибели клеток) вследствие активности фагоцитоза. Фагоциты очищают организм от остатков мёртвых клеток. У животных, растений и грибов клетки постоянно погибают. Баланс между делением клетки и их гибелью сохраняет относительно постоянное число клеток

у взрослых. Организм избавляет себя от миллионов мёртвых или погибающих клеток каждый день и фагоциты играют важную роль в этом процессе. Погибающая клетка, которая подвергается финальной стадии апоптоза, обнажает молекулы, например фосфатидилсерин, на своей поверхности для соединения с фагоцитом. Фосфатидилсерин обычно находится на цитозольной поверхности плазматической мембраны, но перемещается при апоптозе на внешнюю поверхность предположительно с помощью белка под названием скрамблаза. Эти молекулы помечают клетку для фагоцитоза клетками, которые обладают соответствующими рецепторами, например макрофаги. Удаление погибающих клеток фагоцитами происходит упорядоченным образом, не вызывая воспаления.

После разбора механизмов иммунной защиты перейдем к рассмотрению некоторых процессов, связанных с иммунопатологией

3. Основные патологические состояния и саногенетические реакции.

Повреждение системы: аллергия — гиперчувствительность собирательное название иммунопатологических процессов в режиме вторичного иммунного ответа (после первичного сенсибилизирующего контакта с антигеном). В итоге, чаще всего, развивается гиперэргическое воспаление. Об аллергии говорят когда чрезмерно сильная или качественно необычная иммунная реакция имеет патологические последствия.

1. Гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ) — преимущественно гуморального вида. Сенсибилизация при этом виде требует не только экспансии специфического клона В-лимфоцитов, но и выработки достаточно большого количества циркулирующих антител (иммуноглобулинов) поэтому занимает не менее 7—12 дней.

Они распределяются на 3 типа:

1.1. Анафилактические реакции (реакции I типа). В ответ на первичную встречу с аллергеном, вследствие недостатка ИЛ-12, выделяемого мононуклеарными фагоцитами при обработке антигенов, снижается дифференцировка Т-лимфоцитов (хелперов) 1 типа, препятствующих развитию иммунного ответа по анафилактическому пути. Преобладание образования Т-лимфоцитов (хелперов) 2 типа, которые синтезируют ИЛ-13, ИЛ-4 (факторы переключения В-лимфоцитов с синтеза IgG на IgE), приводит к повышенному синтезу и накоплению IgE, Иммуноглобулины E выходят из крови в рыхлую соединительную ткань кожи, бронхов, желудочно-кишечного тракта и фиксируются на клетках

посредством рецепторов двух видов: высокоаффинный P1 и низкоаффинный P2. Только тучные клетки и базофилы у человека имеют высокоаффинные рецепторы, которые играют основную роль в дегрануляции этих клеток и ранней стадии анафилаксии. IgE, активируя через низкоаффинные рецепторы эозинофилов и тромбоцитов освобождение фрагментов, стимулирующих синтез его самого, играет также значительную роль в самоподдержании процесса в поздней фазе анафилаксии. При фиксации аллергена на клетке с IgE происходит специфическая дегрануляция. Дегрануляция тучной клетки происходит следующим образом.

Связывание 2-х молекул IgE с молекулой аллергена приводит к повышению проницаемости мембраны тучной клетки для ионов кальция и одновременно с этим в иммуноглобулине открывается тканеактивирующий центр, который запускает цепь реакций приводящих к образованию фосфатидилхолина (предшественник арахидоновой кислоты). Прорыв ионов кальция, в свою очередь, активирует плазматическую фосфолипазу А, а та запускает дальнейший метаболизм фосфатидилхолина до арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота претерпевает дальнейшее превращение по двум путям (арахидоновый каскад): а) простагландиновый (активация циклооксигеназы), б) лейкотриеновому (активация липооксигеназы). Вследствие этих событий запускается активация протеинкиназ, которые активируют белки семейства кальмодулинов. Эти белки расплавляют мембраны гранул. Параллельно этому ионы кальция индуцируют сокращение цитоскелета, что в конечном итоге приводит к слиянию плазматических и перивакуольных мембран и излиянию содержимого вакуолей во внеклеточное пространство. Этот же механизм может реализовываться и без иммунного комплекса при взаимодействии рецепторов тучных клеток с лектинами, гормонами, инфекционными токсинами и антирецепторными антителами. Дальнейшее процесс развивается вследствие совместного воздействия лейкотриенов и простагландинов на окружающие клетки. Все наблюдаемые при этом эффекты были подробно описаны при рассмотрении процесса воспаления. Анафилаксия может трактоваться как филогенетически выработанная реакция на гельминты, (так как другие виды иммунитета не эффективны), только с ошибкой иммунной системы, путающей сходные или идентичные антигены.

1.2. Цитотоксические реакции (реакции II типа) опосредованы антителами к поверхностным антигенам клетки или антителами к вторично связанным с клеточной поверхностью антигенам. Решающую роль играют

антитела, способные активировать комплемент (IgG и IgM), который и проявляет свою цитотоксичность. Но если при анафилаксии антитело само играет роль рецептора, то при цитотоксической реакции мишенью для него служит клеточный рецептор. Однако механизмы повреждения клеток-мишеней при цитотоксических реакциях не ограничиваются только активацией комплемента. Нередко опсоническое действие антител и фрагментов активированного комплемента, запускающих фагоцитоз клеток-мишеней. Цитотоксические антитела способны опосредовать прикрепление к клеткам-мишеням больших грануляционных лимфоцитов, которые могут вызывать перфорирование мембраны клетки без ее поглощения. В некоторых случаях цитотоксические реакции могут развиваться на собственные не поврежденные клетки, например, эритроциты, обуславливая развитие аутоиммунных гемолитических анемий. Действие противоклеточных антител и аутоантител не обязательно приводит к альтерации клеток-мишеней, так как посредством рецепторного эндоцитоза они будут инактивироваться

1.3. Иммунокомплексные реакции (реакции III типа) опосредованы иммунными комплексами. Иммунные комплексы (антиген-антитело-комплемент) образуются в норме и могут возникать либо в кровотоке, когда антиген находится в крови, либо в ткани, когда антиген находится в ткани, а антитело диффундирует к нему из крови. Но лишь в случае недостаточности их удаления и инактивации, они фиксируются на клетках сосудов (васкулит) или тканей (феномен Артюса), активируя эффекторные механизмы воспаления, тромбоза и фибринообразования. Иммунокомплексным реакциям способствуют наследственные и приобретенные дефекты в системе клиренса иммунных комплексов. Основную роль в этом играют эритроциты, комплемент и макрофаги. Эритроциты в норме фиксируют на своей поверхности через фрагмент комплемента иммунные комплексы. В синусах селезенки и печени, нагруженные иммунными комплексами эритроциты, захватываются макрофагами. Некоторые иммунные комплексы захватываются макрофагами непосредственно. При наследственной или приобретенной нехватке фрагментов комплемента, рецептора захвата иммунного комплекса макрофага или эритроцита, а также дефекте рецептора самого антитела, будет наблюдаться избыточное накопление иммунных комплексов. Последнее, может привести к активному оседанию их на эндотелии сосудов и в тканях. Хотя все классы антител способны к образованию иммунных комплексов, наиболее часто к этому склонны IgG, IgM и IgA. Так как они не связывают комплемент классическим путем

и не фиксируются на эритроцитах, они часто осаждаются в тканях легких, почек и мозга. Например, именно IgA ответственен за развитие гломерулонефритов. Патологические явления, вызываемые иммунными комплексами обусловлены повреждением клеток и медиаторами воспаления. Активация комплемента в местах отложения ЦИКов приводит к повышению сосудистой проницаемости и активации макрофагов, которые выделяют фактор некроза опухоли —ФНО. Считается, что он опосредует аттракцию нейтрофилов и способствует развитию воспаления. Не в состоянии фагоцитировать фиксированные в тканях комплексы, макрофаги переходят на экзоцитоз, выделяя протеолитические ферменты: катепсины, коллагеназу, эластазу, а это приводит к дальнейшему разрушению тканей. Важную роль в реакциях III типа играют тромбоциты, активируемые иммунными комплексами, они запускают тромбоз, фибринообразование. Список заболеваний в которых участвует иммунокомплексный механизм довольно обширен. Аллергический васкулит может возникнуть в любом сосуде, но фиксации ЦИКов способствует высокое кровяное давление и турбулентный кровоток, поэтому чаще всего он возникает в определенных областях: клубочки почек, реснитчатые тела глаз, сосудистые сплетения желудочков мозга, околоуставные сосудистые сети, клапаны сердца и т. д. Реакция Артюса, наблюдаемая преципитация при встрече тканевого антигена и антитела из кровотока происходит либо в ткани на месте введения антигена, либо периваскулярно, либо в самой сосудистой стенке. Классической реакцией этого типа является асептический постинъекционный инфильтрат (инъекционный абсцесс). Довольно широко распространены аллергические альвеолиты (легкие мукомолы) — воспалительные процессы в стенках альвеол и интерстиции. Основную роль в их развитии играют грибы, их споры, актиномицеты и иммунные комплексы.

2. Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) — преимущественно клеточного вида. Сенсибилизация при этом виде протекает быстрее (3—6 дней) и заключается в формировании специфического Т-лимфоцитарного клона. Формы иммунологических реакций могут перемещиваться в патогенезе одной и той же болезни. Но ГЗТ — опосредованная Т-лимфоцитами иммунологическая реакция, возникает чаще всего при небольших дозах антигена в тканях (в кровотоке почти не развивается) с высокой степенью выраженности по отношению к возбудителям, способным к длительному персистированию без резорбции. Так, считается, что реакции ГЗТ преобладают при инфекциях, вызванных инфекционными агентами, персистирующими в фагоцитах.

Из клеточных структур, имеющих наибольшую антигенность, наиболее антигенны компоненты клеточных мембран, отсюда ГЗТ наблюдается при реакциях отторжения трансплантата и некоторых аутоиммунных заболеваниях.

Выделяют три разновидности реакций ГЗТ:

2.1. Контактная гиперчувствительность (контактный дерматит) возникает при аппликации гаптенон (никель, хром, соединения ртути, хлор, бензол, лекарства) или антигенов. После фагоцитоза аллергена клетками эпителия (эпидермальные клетки Лангерганса) и миграции их в паракортикальные зоны региональных лимфоузлов, они процессируют антиген и представляют его лимфоцитам, с формированием Т-клеточной памяти. Этот процесс занимает не менее 10 дней. Повторное представление эпидермальными клетками Лангерганса Т-клеткам памяти аллергена, стимулирует синтез ими ИЛ-2, ИЛ-3, интерферона, гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). ИЛ-2 оказывает на Т-лимфоциты аутокринный эффект, побуждая их к пролиферации. Лимфоциты и клетки Лангерганса выделяют ФНО, который совместно с интерфероном стимулирует кератоциты эпидермиса и эндотелиоциты сосудов на экспрессию молекул клеточной адгезии. Кроме того, активированные кератоциты выделяют ИЛ-1, ИЛ-6, ГМ-КСФ. В итоге наблюдается хемоаттракция макрофагов к месту реакции, где и оседают, вызывая клеточное повреждение по типу гиперэргического воспаления. После развертывания действия противовоспалительных медиаторов, в частности P_gE —клиническая картина подвергается обратному развитию.

2.2. Гиперчувствительность туберкулинового типа (реакция Коха, проба Манту). Внутривенное введение туберкулина сенсibilизированному индивиду вызывает: а) через 12 часов миграцию и накопление в коже Т-лимфоцитов и клеток АПК, б) через 24—48 часов миграцию части Т-лимфоцитов в эпидермис, а в очаг приходит волна мигрирующих макрофагов, в) через 72 часа макрофаги, лимфоциты и кератоциты эпидермиса над очагом экспрессируют антигены ГКГС. Покраснение и отек дермы достигает максимума через 24—48 часов. В отличие от контактной гиперчувствительности отек эпидермиса отсутствует.

2.3. Гранулематозная гиперчувствительность наблюдается при диссеминации антигенов ГЗТ и из-за постоянного пребывания антигена в антигенпредставляющих клетках. В результате этого развивается гранулема —очаг продуктивного воспаления, управляемого медиаторами

ГЗТ. Гранулемы наблюдаются при многих инфекционных и паразитарных заболеваниях (туберкулез, бруцеллез, проказа, токсоплазмоз и т. д.). Гранулемы могут быть и неинфекционного происхождения. Гранулематоз выражается в формировании вокруг антигенпредставляющих фагоцитирующих клеток, содержащих персистирующий аллерген, скопления различных клеточных элементов, привлеченных в очаг цитокинами. В гранулемах обязательно есть Т-лимфоциты как главные эффекторы ГЗТ, а также эпителиоидные клетки, в которые превращаются макрофаги при длительной активации. В остальном клеточный состав гранулем довольно разнообразен, так как определяется спектром выделяемых цитокинов и характером аллергена. Обыкновенно, эпителиоидные клетки и макрофаги находятся в центре гранулемы, окруженные лимфоцитами. На периферии гранулемы могут наблюдаться явления фиброплазии, а в центре — некроз. Привлечение, накопление и активация макрофагов и лейкоцитов в очаге гиперэргического воспаления замедленного типа происходит под влиянием цитокинов — факторов хемотаксиса, затем клетки задерживаются в очаге за счет цитокино — факторов торможения миграции макрофагов и лейкоцитов. В результате инфекционные агенты фагоцитируются и перевариваются, а клетки трансплантата разрушаются. Наибольшее значение для альтерации при ГЗТ имеет действие Т-киллеров на клетки-мишени при комплементарном взаимодействии их антиген-специфических рецепторов с антигеном на поверхности этих клеток. Цитотоксический Т-лимфоцит содержит в цитоплазме гранулы, наполненные белком перфорином, способным в присутствии ионов кальция лизировать плазматическую мембрану, путем встраивания его молекул в мембрану клетки-мишени и последующей их полимеризации, с образованием трубчатых пор. Поскольку поры невелики наблюдается избирательная диффузия: крупные молекулы выйти из клетки не могут а вода и соли в клетку идут. В результате повышения внутриклеточного осмотического и онкотического давления, клетка набухает и лопаются.

3. Аутоиммунитет и аутоаллергия (АИ) являются проявлением формирования порочного круга саногенетического процесса. АИ называются иммунологические реакции, направленные против аутоантигенов. Но не все реакции против собственных клеток следует считать аутоиммунными, так ряд тканей организма не имеет на клеточной поверхности механизма иммунологической толерантности (глаз, ЦНС, гонады, щитовидная железа, апоптозные клетки). Аутоиммунитет обязательное явление, в норме присутствующее в организме, обязательное

условие нормального функционирования иммунной системы. Аутоантитела используются для иммунологической регуляции клеточных функций соматических и лимфоидных клеток (стимуляторы и блокаторы гормонов, ферментных комплексов, рецепторно-опосредованных генетических программ). В норме АИ ограничен многими регуляторными механизмами ауто толерантности, и низким титром аутоантител, обуславливающим отсутствие активации аутореактивных клонов (отсутствие или молчание соответствующих аутореактивных хелперов, быстрый эндоцитоз комплексов антитело-рецептор). При патологии может происходить нарушение регуляции, проявляющееся в развитии аутоиммунных реакций на клетки с иммунологической толерантностью.

Основой аутоаллергии является срыв толерантности по отношению в аутоантигенам. Наблюдаемые при этом высокие титры аутоантител или присутствие Т-лимфоцитов часто проявляются в виде аутоиммунных воспалений по цитотоксическому, иммунокомплексному, ГЗТ -механизму, с участием антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ). Существует отчетливая взаимосвязь аутоаллергии с мультифакторальной наследственной предрасположенностью.

Существуют 2 основных механизма нарушения ауто толерантности:

1. Растворение активности аутореактивных Т-хелперов или нарушения активации ими аутореактивных клонов эффекторов (дефицит супрессорных влияний, аномальная экспрессия антигенов ГКГС на клетках, спонтанная активация аутореактивных Т-хелперов).

2. Аутоаллергия может развиваться в обход заторможенного и элиминированного аутореактивного Т-хелпера, при стимуляции аутореактивных эффекторов иными путями (прямая активация В-клеток, перекрестная иммунологическая реактивность — срабатывание на чужой антиТ-хелпер).

Важную роль в срыве иммуно толерантности могут играть иммунодефициты (Т-, В-, или комбинированные), при которых за счет снижения Т-супрессорной активности или неполноценности иммуноглобулинов, нарушается опосредованная супрессия аутореактивных В-лимфоцитов. Влияние факторов, вызывающих активацию аутореактивных В-клеток в норме уравниваются их супрессией. Аутоиммунные компоненты СПИДа связаны именно с этим механизмом. Срыв супрессии может происходить и при патологии тимуса (травма, лучевое поражение гипоплазия), поскольку пролиферация и дифференцировка Т-супрессоров происходит именно здесь.

Все ядерные клетки, в том числе и соматические, имеют гены

продукции белков ГКГС-II и способны их представлять на своей поверхности. Т-хелпер может распознавать антигенные свойства только в комплексе именно с этим антигенным белком ГКГС II класса. Поэтому аутоиммунный ответ может начаться только при появлении этого комплекса на поверхности какой-либо клетки. Следовательно, молчание аутореактивных Т-хелперов зависит, в какой то мере, от отсутствия в норме на соматических клетках ГКГС-II белков. Аномальная экспрессия этих белковых комплексов на «своих» клетках может запускать механизм аутоаллергии. Таким образом, развивается аутоиммунный тиреоидит и диффузный токсический зоб.

Но аутоиммунные Т-хелперы могут напрямую активироваться агентами (лекарства, бактериальные токсины), значительно увеличивающие концентрацию ц-АМФ в хелперных Т-лимфоцитах, преодолевая клональную анергию. Кроме того, подробная активация возможна и В-клеток, помимо участия Т-хелперов. Таким действием обладают ряд бактериальных эндотоксинов, растительные лектины.

Важным механизмом развития аутоаллергий является обход механизмов аутоотолерантности (перекрестная реактивность и молекулярная мимикрия). В процессе эволюции некоторые экзогенные патогены приобрели молекулярное сходство с эндогенными молекулами организма. Если иммунная система вследствие разных причин (чаще всего наследственная особенность) плохо различает свои и чужие антигены может развиться аутоаллергия. Антиген микроба, перекрестно реагирующий, может поднять недостаточную концентрацию аутоантигена до уровня, позволяющего активировать подавленные аутореактивные Т-хелперы. Именно такой механизм имеется ввиду, когда говорят о перекрестной иммунореактивности между альбумином коровьего молока и собственным инсулином, при развитии аутоиммунного сахарного диабета или М-протеине стрептококка и М-протеине сарколеммы кардиомиоцитов при ревматизме. Большое значение, особенно при вирусиндуцированных аутоиммунопатиях имеют перекресты между: а) антигеном и идиотипом аутоантитела, б) аутоантиидиотипом против антител к вирусу и идиотипом аутоантитела.

Согласно представлениям П. Плотца и Б. Н. Филдза (1984): «аутоантитела при вирусных поражениях направлены против тех структур, с которыми вирус взаимодействует при проникновении в клетку, ее геном и репродукции». Но это, как правило, поверхностные, в том числе, гормональные рецепторы и компоненты генетического аппарата клетки. По-видимому, в подобных случаях аутоантитела возникают как

аутоантиидиотипы против антивирусных иммуноглобулинов, что и обуславливает их аутологичную направленность и биологические эффекты. Одним из примеров антиидиотипического перекреста с индукцией аутоаллергии является диффузный токсический зоб. Гипертиреоз при данном заболевании вызван аутоантителами к ганглиозной части рецептора тиреотропного гормона (ТТГ) на тироцитах, а крайняя степень гиперплазии железы — другими антителами против белковой части ТТГ-рецептора. Было установлено, что тироидстимулирующие антитела вырабатываются по идиотип-антиидиотипическому механизму, в ответ на иммуноглобулины против ТТГ. Подобные аутоиммунопатии являются дизрегуляторными рецепторными болезнями и количество их разновидностей велико.

Аллергическая сенсibilизацию можно рассматривать как чрезмерно сильный или качественно измененный первичный иммунный ответ. Первичный иммунный ответ присутствует при реализации любого воспаления. Разница является, прежде всего, количественной. Кроме того, разница между классическим и аллергическим гиперэргическим воспалением, как результата чрезмерного действия первичных медиаторов воспаления — биологически активных веществ (БАВ) заключается в том, что повышенное освобождение, активация и синтез БАВ в первом случае происходит при клеточной активации через соответствующие рецепторы (дегрануляция тучных клеток и базофилов) разными экзо- и эндогенными агентами не иммунной природы, а во втором случае первичные медиаторы воспаления высвобождаются в результате взаимодействия антигена (аллергена) с антителами (ГНТ) или сенсibilизированными Т-лимфоцитами (ГЗТ). И в то и в другом случае гиперэргическое воспаление есть нарушение информационного взаимодействия клетки с биорегуляторами. Так, АКТГ, кодеин, морфин, нейропептиды, интерлейкины и другие биорегуляторы способны активировать тучные клетки. Аллергоидные реакции могут возникать также через не иммунологическую активацию сторожевой полисистемы плазмы крови (активация комплемента, кининов, свертывания и фибринолиза альтернативным путем). Аллергоидные реакции встречаются не реже аллергических, например, клубничная крапивница в большинстве случаев является не пищевой аллергией, а аллергоидной реакцией, обусловленной неспецифической дегрануляцией тучных клеток на действие клубничного лектина на их реагиновые рецепторы. Аллергическая реакция как и банальное гиперэргическое воспаление является проявлением извращенной защиты саногенетической реакции, посредством формирования порочного патологического круга.

СГР — специфический Т-зависимый иммунный ответ. Сюда же отнести следует сторожевую полисистему крови через активацию ЛПС-чувствительных рецепторов макрофагов и эндотелия запускается сторожевая полисистема крови (кининовая и альтернативный путь комплемента)

5. Иммунодефицит — недостаточность иммунного ответа. Понятие иммунодефицит включает в себя только недостаточность специфического иммунного ответа, без нарушения фагоцитоза и сторожевой полисистемы комплемента. Большинство первичных иммунодефицитов являются следствием генетических заболеваний. Некоторые из врожденных иммунодефицитов могут быть не следствием генетических аномалий, а результатом внутриутробных трансмиссивных механизмов при воздействии инфекционных агентов. И в то и другом случае могут страдать дифференцировка В-лимфоцитов и переход зрелых В-лимфоцитов различных классов в плазматические клетки, приводящая либо к нехватке, либо к провалам в спектре синтезируемых иммуноглобулинов. При этом клеточный иммунитет может быть сохранен. Для больных с дефицитом антителогенеза характерно снижение устойчивости к гноеродным инфекциям (пневмококки, стафилококки, стрептококки ит. д.). При первичных иммунодефицитах может также встречаться изолированная патология (функция В-лимфоцитов сохранена) Т-лимфоцитарного (клеточного) иммунитета, например, при врожденной гипоплазии тимуса. Нарушение дифференцировки Т-лимфоцитов нередко сочетается с количественным их недостатком. Функциональная недостаточность Т-лимфоцитов приводит к характерному атипичному иммунному ответу. Но недостаток Т-хелперов или их функциональная уязвимость в свою очередь приводит к нарушению вторичной антигензависимой дифференцировки В-клеток. Таким образом развивается смешанная форма иммунодефицита.

Вторичные иммунодефициты распространены гораздо шире и чаще встречаются, чем первичные. В основе их развития лежит повреждение иммунной системы, например, поражение лимфоцитов вирусами гепатита В, кори, мононуклеоза и т. д. Важное значение имеют процессы мутации под действием внешних факторов (токсины, радиация, лекарства) или индукция аутоиммунитета и злокачественные иммунные новообразования, вследствие конкуренции клонов (лимфогрануломатоз, миеломная болезнь, лимфолейкоз и т. д.). Уменьшение количества антител может наблюдаться при их утрате вследствие нефротического синдрома, экссудативной энтеропатии, печеночной недостаточности и белковом дефиците. Особое

место в ряду приобретенных иммунодефицитов занимает ВИЧ-инфекция, который персистирует в АПК, Т-лимфоцитах регуляторах и макрофагах. Антитела к вирусу вырабатываются, хотя защиты от него не обеспечивают. Активация зараженных клеток вызывает синтез новых вирионов, а функции положительных Т-лимфоцитов (синтез цитокинов, взаимодействие с цитотоксическими и В-клетками) ослабевают. В последующем наблюдается резкое падение количества Т-лимфоцитов, которое сопровождается ослаблением общего иммунитета и снижением инфекционной устойчивости.

ГЛАВА 10. Функциональная система движения: структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и саногенез системы

Движение есть одно из фундаментальных свойств живого организма. Под движением в широком смысле слова понимается не только перемещение тела во внешней среде, но и перемещение одной части тела (органа, ткани) относительно друг друга. В функциональную систему обеспечения движения входят костная система (скелет), мышечносвязочная система (поперечнополосатые и гладкие мышцы, связки, сухожилия, суставы), кровеносная система обеспечения функции движения (сосуды мышц, сердечнососудистая система), система нервного обеспечения движения (внутренние сенсорные рецепторы, мышечные проприорецепторы, двигательные нейроны спинного мозга, высшие центры сложного движения: мозжечок, двигательные зоны коры, моторные вегетативные центры).

1. Морфофункциональное строение и основные функции.

1.1. Рецепция результата.

Осуществляется по нескольким направлениям и разными системами рецепторов. Рефлексы делят по месту расположения рецепторов на поверхностные (кожные, со слизистых оболочек) и глубокие (рефлексы на растяжение мышц). Началом системы безусловных и условных рефлексов служат различного вида рецепторы. Клетка спинального ганглия со своими отростками именуется рецепторной, иначе афферентной, или центростремительной, частью рефлекторной дуги). Дендрит клетки спинномозгового ганглия имеет значительную длину, он следует на периферию в составе чувствительных волокон нервных стволов. Заканчивается дендрит особым приспособлением для восприятия раздражения — рецептором.

1. Проприоцепция — это ощущение относительного положения частей тела и их движения у человека (ощущение своего тела).. Благодаря

проприорецепции оценивается состояние мышц, положение тела и его частей в пространстве, ощущается движение и сила. В естественных условиях основным раздражителем рецепторов мышечных и сухожильных веретен является сила тяжести, растягивающая скелетные мышцы, особенно мышцы-разгибатели. Часть дендритов нервных клеток спинальных ганглиев заканчивается не в мышечном веретене, а в рецепторах сухожилий (сухожильные органы Гольджи). Проприорецепторами обеспечивается:

Чувство положения — способность ощутить, под каким углом находится каждый сустав, и в сумме — положение и позу всего тела. Чувство положения почти не подвержено адаптации.

Чувство движения — это информация о направлении и скорости движения суставов. Человек воспринимает как *активное* движение сустава при мышечном сокращении, так и *пассивное*, вызванное внешними причинами. Порог восприятия движения зависит от амплитуды и от скорости изменения угла сгибания суставов.

Чувство силы — это способность оценить мышечное усилие, прилагаемое для движения или для удержания сустава в определённом положении.

Различают три вида проприорецепторов — мышечные веретена, сухожильные органы Гольджи и рецепторы суставов.

Мышечные веретена. В разных мышцах их количество различно — от нескольких до нескольких сотен. Чем точнее движения выполняет мышца, тем более в ней веретен. Мышечные веретена состоят из центральной части — ядерной сумки — и периферических, в которых содержится 12—13 тонких интрафузальных мышечных волокон. Длина веретена достигает нескольких миллиметров, а диаметр несколько десятых долей миллиметра. Прикрепляются веретена к экстрафузальным волокнам параллельно. В центральной части веретена содержится спиралевидное нервное окончание, которое выполняет рецепторную функцию. Отсюда начинается афферентные волокна (типа АА), который проводит возбуждение очень быстро. Частота импульсов зависит от степени растяжения. Различные виды веретен информируют ЦНС об изменениях длины мышцы, а также о скорости, с которой она меняется.

Спиралевидное нервное окончание в ядерной сумке может возбуждаться и другим путем — при сокращении интрафузальных мышечных волокон.

Сухожильные органы Гольджи (тельца Гольджи) и фасция (тельца Пачини). Их функции в сухожилиях отличаются от функций мышечных

веретен тем, что эти рецепторы реагируют на величину и скорость напряжения мышцы. Сухожильные рецепторы Гольджи находятся в месте соединения мышечных волокон с сухожилием и расположены последовательно по отношению к мышечным волокнам, возбуждаются при сокращении мышцы. Сигналы от этих рецепторов передаются волокнами к тормозным мотонейронам, которые тормозят α -мотонейроны передних рогов и возбуждение мотонейронов антагонистов. Эти рефлексы обеспечивают отрицательную обратную связь, предотвращает чрезмерное сокращению мышцы, которое может привести к разрыву сухожилия или его отрыва от кости.

Человек может (особенно в результате мышечной тренировки) очень точно дозировать усилия своих мышц и определять положение суставов. Информацию о положении конечностей сообщают в кору больших полушарий многие рецепторы — мышечные и сухожильные, зрительные, кожные, но особенно большое значение имеют *рецепторы суставных сумок*. *Рецепторы суставов* расположены в суставной сумке и информируют ЦНС о степени сгибания или разгибания в этом суставе. Импульсы, поступающие в ЦНС, дают информацию о процессах, которые происходят в суставах. Благодаря проприорецепции поддерживается постоянный тонус мышц, сохраняется поза и совершаются движения

2. Вестибулорецепция — восприятие положения головы и тела в пространстве, ускорение или замедление движения *вестибулорецепторами*, находящимися в трех полукружных каналах лабиринта пирамиды височной кости и отолитовом аппарате в преддверии улитки, передача информации в центральную нервную систему и восприятие этой информации нейронами коры больших полушарий. Эта рецепция обеспечивает перераспределение тонуса скелетных мышц, сохранение равновесия, естественную позу, переход из неестественного в естественное положение.

Вестибулорецепция обеспечивается вестибулярной сенсорной системой. Периферическим отделом ее является вестибулярный аппарат — три полукружных канала и отолитовый аппарат.

Полукружные каналы располагаются в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. Один из концов каждого канала расширен (ампула). Полукружные каналы повторяют форму костных каналов; они перепончатые, заполнены плотной эндолимфой, только в ампулах располагаются рецепторные волосковые клетки. Отолитовый аппарат находится в двух мешочках преддверия улитки. Первый мешочек лежит ближе к улитке, а второй — к полукружным каналам. Отолитовый

аппарат — скопление рецепторных волосковых клеток. В полость мешочка выступает часть рецепторных клеток с одним более длинным волоском и 60...80 склеенными неподвижными волосками. Волоски пронизывают желеобразную мембрану, содержащую кристаллики карбоната кальция — отолиты.

Изменение положения головы, ускорение и замедление движения, тряска, качка вызывают движение эндолимфы в полукружных каналах и скольжение отолитовой мембраны по волоскам, что сопровождается гибанием волосков и генерацией в них импульсов. Импульсы через синапсы посредством ацетилхолина передаются на окончания волокон вестибулярного нерва, во многие отделы центральной нервной системы: в кору больших полушарий, ретикулярную формацию, мозжечок, глазодвигательные ядра, средний мозг, продолговатый мозг. В вестибулярные реакции вовлекаются сердечнососудистая система, желудочно-кишечный тракт и др. Таким образом обеспечивается динамическое перераспределение тонуса скелетных мышц.

3. Зрительно-слуховая — восприятие зрительными рецепторами перемещения (в т.ч. и собственного тела и его частей) предметов, а также их, передача информации в центральную нервную систему и восприятие ее сенсорными нейронами коры. Со зрительной рецепцией связано осуществление множества поведенческих приспособительных двигательных реакций: Зрительные рецепторы — это специальные клетки, называемые палочками и колбочками, расположенные в сетчатке глаза. Зрительных рецепторов миллионы. (подробно описаны будут в следующей главе). Зрительные рецепторы воспринимают зрительные раздражения, что сопровождается химическими превращениями находящегося в них светочувствительного пигмента *родопсина* (распадается на белок *опсин* и альдегидную форму витамина А. *ретилен* под действием света). Фотохимическая реакция зрительного пигмента при действии света сопровождается возбуждением зрительных рецепторов, потоком импульсов в зрительном нерве. Конформационное изменение молекулы зрительного пигмента генерирует нервные импульсы — первичный рецепторный потенциал. Сигналы с рецепторов передаются на биполярные и горизонтальные клетки.

Основу зрения составляет восприятие контраста между светлым и темным. При слабом и ночном освещении восприятие осуществляется палочками (скотопическое зрение), а при дневном — колбочками (фотопическое зрение). В зрительном восприятии важную роль играют движения головы и глаз (обзор, сканирование, осмотр). Количество

зрительных рецепторов составляет миллионы (более 120 млн палочек и 10 млн колбочек).

Слуховая рецепция — восприятие слуховыми рецепторами слуховых раздражений (звука), передача информации в центральную нервную систему и восприятие ее сенсорными нейронами коры. Слуховыми рецепторами являются специальные волосковые клетки, объединенные в кортиев орган. Кортиев орган расположен в средней части улитки (внутреннем ухе) на основной мембране. Над кортиевым органом находится покровная пластинка. Слуховая рецепция связана также с деятельностью вспомогательного аппарата. Кортиев орган и вспомогательный аппарат вместе образуют орган слуха, называемый ухом. (подробнее в следующей главе). Сенсорные слуховые нейроны расположены в височных долях мозга. Слуховая рецепция обеспечивает двигательные поведенческие приспособительные реакции и пространственную ориентацию.

1.2. Обратная афферентация.

Уведомление «центральной архитектоники» о деятельности, вызванной на периферии ее управляющими импульсами, происходит при помощи афферентных сигналов, отправляемых к органами зрения, проприорецепторами мышечной суставного аппарата и другими рецепторами. Таким образом, с помощью обратных связей производится оценка выполненных движений, определяется их эффективность. Дуги безусловных рефлексов замыкаются в сегментарном аппарате спинного мозга и ствола мозга, но они могут замыкаться и выше, например в подкорковых ганглиях или в коре. Рефлекторная дуга сегментарных рефлексов обычно состоит из 2—3 нервных клеток. Если дуга спинального рефлекса образована двумя нейронами, то первый из них представлен клеткой спинномозгового ганглия, а второй — двигательной клеткой (мотонейроном) переднего рога спинного мозга. Аксон клетки спинномозгового ганглия входит в состав заднего корешка; это волокно доходит до мотонейрона переднего рога и с помощью синапса устанавливает контакт с телом клетки или с одним из ее дендритов. Аксон этого нейрона входит в состав переднего корешка, затем соответствующего двигательного нерва и заканчивается двигательной бляшкой в мышце, а мотонейрон переднего рога — эффекторной, или центробежной, ее частью. Если рефлекторная дуга имеет 3 нейрона, то третий нейрон является вставочным между рецепторным и эффекторным нейронами.

Дуги глубоких рефлексов замыкаются на уровне различных сегментов спинного мозга. У человека имеется большое число врожденных связей, т.

е. безусловных рефлексов, осуществляемых через сегменты спинного мозга и другие отделы центральной нервной системы. В обеспечении функции движения важную роль играют так называемые тонические рефлексы. Мышца и вне восприятия импульса активного движения находится в состоянии напряжения, которое обозначается тонусом. При растяжении мышцы возникает ее сопротивление в результате наступающего напряжения. При этом возникает раздражение спиралевидного рецептора и ответное рефлекторное сокращение находятся в пределах одной и той же мышцы.

Это явление получило название «проприоцептивный рефлекс» (лат. *proprius* — собственный).

Сигналы со зрительных рецепторов передаются на биполярные и горизонтальные клетки. После обработки от биполярных клеток сигналы передаются на мембрану дендритов ганглиозных клеток. Аксоны ганглиозных клеток сетчатки образуют зрительные нервы. Нервные клетки передних бугров четверохолмия отвечают на движущиеся зрительные сигналы. Нейроны латерального коленчатого тела выполняют анализ зрительных стимулов, цветовых характеристик, пространственного контраста. В сенсорной зоне коры больших полушарий нейроны осуществляют более специализированную обработку зрительной информации. Импульсы от слуховых рецепторов идут к сенсорным слуховым нейронам, расположенным в височных долях мозга.

Растяжение веретена вызывает генерацию импульсов, которые по афферентным волокнам нервным волокнам в составе периферических нервов и задних столбов спинного мозга поступает к ядрам центральной нервной системы и далее через таламус в теменную долю головного мозга, где формируется схема тела. Импульсы, идущие от суставных рецепторов и сухожильных рецепторов Гольджи на спинальном уровне вызывают торможение мотонейронов собственной мышцы и возбуждение мотонейронов антагонистов, обеспечивая тонус мышц и координированную деятельность мышц.

Импульсы от вестибулорецепторов через синапсы посредством ацетилхолина передаются на окончания волокон вестибулярного нерва, во многие отделы центральной нервной системы: в кору больших полушарий, ретикулярную формацию, мозжечок, глазодвигательные ядра, средний мозг, продолговатый мозг.

1.3. «Исполнительные структуры».

Костная система (скелет) выполняет, прежде всего, опорную функцию, обеспечивая фиксацию внутренних органов, связок и мышц.

Скелет, представляя собой, подвижно соединенные между собой, посредством суставов рычаги, различной длины, которые обеспечивают перемещение тела в пространстве, за счет сократительной деятельности мышц. Кроме опорной функции у костной системы есть ряд побочных функций: защитная функция (механическая защита ЦНС, и органа кроветворения-костного мозга), резервуарно-депонирующая функция (защита внутренней среды от ацидоза, солей тяжелых металлов, ядов и радиоактивных изотопов), метаболическая (участвует в гистогенезе кроветворной ткани).

Кость- это непрерывно растущая и обновляемая ткань (физиологическая регенерация). Это свойство обеспечивается деятельностью ее клеток: остеоцитов, остеокластов и остеобластов. Костная ткань состоит из органического матрикса (35%) и минерального компонента (65%). Органический матрикс синтезируется остеобластами, секретирующим коллаген, протеогликаны, фосфолипиды- компоненты органического матрикса, а также щелочную фосфатазу, необходимую для минерализации кости. При формировании кости остеобласты окружаются по своей периферии минерализованными участками и в итоге превращаются в остеоциты, поддерживающие обмен веществ уже в минерализованных участках кости. Остеокласты, располагающиеся на внутренней, по отношению к костномозговому каналу, поверхности кости, путем экзоцитоза растворяют минералы кости, и своими лизосомальными ферментами (гидролазы и коллагеназы) разрушают костный матрикс. На поверхности кости- надкостнице, находится популяция пролиферирующих остеогенных стволовых клеток, за счет которых на протяжении всей жизни организма осуществляется рост кости снаружи (периосте), при одновременной ее резорбции изнутри (эндоосте). Так растет кость в ширину. При этом костномозговой канал расширяется, а толщина стенки кости почти не меняется. Рост кости в длину обеспечивает хрящевая ткань эпифизарных концов, образующая зоны роста, за счет пролиферирующих хондроцитов.

Рост и жизнедеятельность кости обеспечивается ее кровоснабжением, обеспечивающим во-первых, питание кости и прежде всего ее снабжение глюкозой. Потребность в последней в кости относительно высока, так как в связи относительного недостатка кислорода в притекающей крови, получение энергии в костной ткани идет за счет анаэробного гликолиза. Кроме того, глюкоза используется для синтеза гликогена, необходимого для процессов минерализации кости. Одним из факторов способствующих костеобразованию является высокое парциальное содержание

в притекающей крови углекислоты. Система кровоснабжения активно влияет на минерализацию кости посредством регуляции обмена кальция и фосфора. Кровоток также создает в растущей костной ткани электрохимический потенциал, способствующий преципитации солей и образованию очагов кальцификации.

Повышение кровотока стимулирует рост кости, а движение (рост механических нагрузок) активирует кровоток (рабочая гиперемия). Его снижение ведет к резорбции кости.

Регуляция роста и всей жизнедеятельности кости осуществляется эндокринной и нервной системами. Деятельность последней органичена надкостничным слоем. Эндокринная регуляция осуществляется следующими гормонами: соматотропин-стимулирует секрецию печени инсулиноподобных факторов роста (ИПФ), способствует образованию чувствительных к ИПФ хондроцитов хрящевой зоны роста кости, инсулингоподобный фактор роста (печеночный ИПФ и хондроцитный ИПФ) — стимулирует пролиферацию хондроцитов и их оссификацию, кальцитриол, паратирин, кальцитонин — стимулирует рост и дифференцировку остеобластов, регулирует процессы минерализации, Т3,Т4, тестостерон, эстрадиол — активируют метаболические и репаративные процессы, стимулируют хрящевую зону роста. Минерализация кости — отложение неорганических веществ в органическом матриксе кости, осуществляется с участием коллагена как каркаса. Минеральные кристаллы включаются внутрь коллагеновых фибрилл и скрепляются с ними с помощью протеогликанов. Основным минеральным соединением являются кристаллы фосфата кальция общей площадью 100 га, имеющие вокруг себя сильное электростатическое поле и как ее следствие гидратную оболочку, которая играет основную роль в ионном обмене костной ткани и крови. Кристаллы первично образуются из мембранных везикул остеобластов и хондробластов, в которых содержится много фосфолипидов и щелочная фосфатаза. Везикулы захватывают и накапливают кальций, фосфор и другие ионы: карбонат, нитрат, натрий, магний, калий, свинец, стронций и т. д. Фосфолипиды и щелочная фосфатаза обеспечивают непрерывную пролиферацию кристаллов. Процессы минерализации и деминерализации костной ткани, выполняющей резервуарно-депонирующую функцию, обеспечивают гомеостаз кальция и фосфора, а также макро и микроэлементов (Ca, Sr, Ba, Ra, P, F, Nb, Mg, Na, Y, La, Zr, Th, Ac) в организме и регулируются тремя гормонами — паратирином, кальцитонином и кальцитриолом. За счет своих минеральных кристаллов костная ткань способна связывать слабые

кислоты при длительных сдвигах рН в кислую сторону и служить ловушкой для вредных для организма ионов, путем их включения в структуру кристаллов вместо ионов кальция.

Мышечносвязочная система (поперечнополосатые и гладкие мышцы, связки, сухожилия, суставы) включает в себя скелетные поперечнополосатые мышцы и гладкомышечную мускулатуру. В результате сократительной деятельности скелетных мышц осуществляется поддержание позы тела организма, перемещение частей тела относительно друг друга, передвижение человека в пространстве. Гладкие мышцы обеспечивают моторную функцию во внутренних органах, тканях и сосудах, которая наряду с другими висцеральными функциями призвана обеспечивать жизнедеятельность организма. Мышцы — это машины, преобразующие химическую энергию непосредственно в механическую и тепловую энергию. Сокращение мышц возникает вследствие электрического нервного импульса, приходящего к ним от мотонейронов. Мышцы и иннервирующие их мотонейроны составляют нервно-мышечный аппарат организма. Аксон мотонейрона из спинного мозга в составе периферических нервов проходит до мышцы, внутри которой разветвляется и заканчивается синапсом на каждом мышечном волокне.

Мышечные волокна обладают возбудимостью, сократимостью и проводимостью. Отличительной чертой мышечных клеток является наличие вокруг каждой миофибриллы замкнутой системы трубок-саркоплазматический ретикулум. Он играет главную роль в транспортировке ионов Са, который необходим для мышечного сокращения. Каждая миофибрилла состоит из множества, параллельно лежащих и прикрепленных к поперечным Z-пластинам тонких (белок актин) нитей и лежащих между ними толстых (миозин) нитей. На миозиновой нити имеются, расположенные под углом, поперечные мостики с головкой, которые и осуществляет связывание и продвижение нити актина вдоль нити миозина. Связывание мостика нити миозина с нитью актина вне сокращения блокируется определенной пространственной конфигурацией специального белка-тропомиозином, который закрывает участки актиновой нити, способные взаимодействовать с поперечными мостиками миозина. Следует сказать об особенностях строения гладких мышц. Сократительный аппарат состоит также из толстых миозиновых и тонких актиновых нитей, но без регулярного их распределения, вследствие этого они не имеют характерной и поперечнополосатой исчерченности. Кроме того, гладкомышечные клетки отделены друг от друга узкими щелями. Лишь в одном месте, называемым

некусом, между клеточными плазматическими мембранами имеется плотный контакт, через который и распространяется от клетки к клетке электровозбуждение. По своим функциональным особенностям гладкомышечные клетки подразделяются на клетки, обладающие спонтанной активностью и не обладающие ей. Спонтанная активность вызвана растяжением клетки, вследствие которого происходит деполяризация клеточной мембраны, ее сокращение и возникновение распространяющегося на другие клетки потенциала действия. Гладкие клетки не обладающие спонтанной активностью сокращаются под действием нервных импульсов вегетативной нервной системы, а также под влиянием описанных выше генераторов спонтанной активности.

.В процессе передачи нервного возбуждения на мышцу выделяют три последовательных этапа: а) электрический — деполяризация концевой (пресинаптической) мембраны аксона, повышение ее проницаемости и выделение нейромедиатора (АХ), б) химический — диффузия медиатора к постсинаптической мембране и соединение медиатора с клеточным рецептором, в) электрический — деполяризация постсинаптической мембраны, с образованием локального электрического потенциала и повышение вследствие этого проницаемости клеточной мембраны для ионов. В результате чего происходит образование потенциала действия мышечного волокна.

Механизм сокращения волокна заключается в том, что по мембранам системы трубок саркоплазматического ретикулума локальный потенциал действия распространяется вглубь волокна, вызывая при этом деполяризацию мембран его цистерн и освобождение вследствие этого ионов Са. Освободившиеся ионы Са в межнитевом пространстве связываются с тропомиозином, который, меняя свою конфигурацию, освобождает контактные центры актиновой нити. Источником энергии для мышечного сокращения является молекула АТФ, расположенная на головке миозинового поперечного мостика. Они активируют особый фермент (киназа легких цепей миозина), который переносит фосфатную группу с АТФ на контактную площадку миозиновой нити. Кроме того, ионы Са связываются с головкой поперечного мостика, меняя ее заряд. Вследствие разности зарядов головки мостика (положительный заряд), участком контакта на актиновой нити и основанием мостика миозиновой нити (отрицательный заряд), под действием электродвижущей силы, происходит соединение головки мостика с нитью актина с одновременным его скручиванием и сокращением. В результате чего, за счет втягивания нитей актина между нитями миозина, осуществляется укорочение (сокращение)

миофибриллы. При контакте головки мостика молекула АТФ расщепляется под действием АТФ-азы, которая входит в структуру контактной площадкой нити актина. Заряды нейтрализуются, образовавшаяся при этом АДФ, идет на дальнейший ресинтез АТФ, а мостики возвращаются в исходное положение. При однократном движении мышечное волокно укорачивается на 1% своей длины и поэтому для полного изотонического сокращения нужно совершить около 50 таких сокращений. Сила мышечного напряжения зависит от количества одновременно замкнутых мостиков, а скорость сокращения определяется скоростью их прикрепления к актиновой нити. Эти характеристики находятся в обратнопропорциональной зависимости. Поскольку возврат ионов Са идет против диффузного градиента, то этот активный процесс также требует энергетических затрат. Одна молекула АТФ затрачивается на возврат в саркоплазматические цистерны 2-х ионов Са. В отсутствие ионов Са молекула тропомиозина восстанавливает свою первоначальную структуру и опять блокирует контактные участки актиновой нити. Следует сказать об особенности гладкомышечного сокращения, скорость которого 1000 раз меньше, чем в скелетных мышцах. При этом энерготраты невелики, поэтому гладкие мышцы способны к длительному тоническому сокращению без развития утомления. Расслабление гладкомышечных клеток также замедленно, вследствие с относительно слабо развитым саркоплазматическим ретикулумом и медленным переносом ионов кальция через мембрану клетки.

Режимы и типы мышечных сокращений определяются частотой импульсации и количеством мотонейронов. Механический ответ волокна на однократное раздражение называется одиночным сокращением. В этом режиме мышца способна работать долго без развития утомления. При большой частоте нервных импульсов больше полного цикла одиночного сокращения развивается режим сокращения называемый тетанусом. По величине укорочения мышцы различают три типа сокращений: 1 изотонический — волокна укорачиваются при постоянном их напряжении (в реальных движениях встречается мало), 2 изометрический — мышца развивает напряжение без ее укорочения (статическая работа), 3 анизотонический — мышца развивает напряжение и укорачивается (естественные локомоции-ходьба, бег). Два последних типа лежат в основе локомоторного аппарата человека. Сила изометрического напряжения мышцы и ее длина находятся в определенной зависимости. Степень напряжения тем выше, чем сильнее растянута мышца. Скорость сокращения мышцы и сила ее напряжения находятся

в обратнопропорциональной зависимости.

Еденичное мышечное волокно с иннервируемым его нервным аппаратом (мотонейрон) — называют двигательной единицей (ДЕ). Мышечные волокна одного и того же ДЕ имеют одни морфофункциональные свойства, но могут располагаться на довольно значительном расстоянии друг от друга. Число мышечных волокон, входящих в одно и тоже ДЕ может в разных мышцах существенно отличаться. Чем тоньше регуляция. Тем меньше волокон входит в структуру ДЕ. Различают ДЕ также по морфофункциональным свойствам. Медленные, неутомляемые ДЕ характеризуются небольшим количеством волокон на один мотонейрон, у которого сравнительно малый размер и низкая частота разрядов. Медленные ДЕ развивают небольшую силу (мало миофибрилл) и не высокую скорость (низкая активность миозин АТФ-азы), но зато они малоутомляемы. Они снабжены большим количеством сосудистых капилляров и большим количеством митохондрий.

Быстрые, легкоутомляемые ДЕ содержат много волокон на один, как правило, крупный (по размеру) нейрон, с высоким порогом возбуждения, высокой частотой и скоростью проведения нервного импульса. Эти мотонейроны не способны длительно поддерживать высокую частоту ипульсации. Благодаря высокой активности миозиновой АТФ-азы, небольшому числу митохондрий и капилляров эти ДЕ способны развивать быстрое и мощное, но не длительное напряжение.

Быстрые, устойчивые к утомлению ДЕ, занимают промежуточное положение среди двух уже описанных типов. Это сильные, быстро сокращающиеся мышечные волокна, обладающие большой аэробной и анаэробной выносливостью. Последнее качество и отличает их предыдущего типа ДЕ. У разных людей соотношение типов ДЕ генетически предопределено и может отличаться весьма значительно.

Регуляция мышечного сокращения осуществляется нервной системой посредством трех механизмов:

1.Изменение числа работающих ДЕ: чем их больше, тем больше напряжение развивает мышечное волокно. Сначала включаются медленные ДЕ, имеющие наиболее низкий порог возбуждения. Но по мере усиления центральной импульсации, к работе последовательно подключаются быстрые, устойчивые к утомлению ДЕ, и, наконец, быстрые и утомляемые ДЕ.

2.Изменение частоты импульсации мотонейронов. Чем выше частота, тем сильнее сила напряжения. С определенной частоты все волокна начинают работать в режиме тетануса (максимум их возможностей).

3. Синхронизация во времени активности различных ДЕ. С увеличением центральной импульсации все большее количество нейронов работает синхронно и их суммарный временной вектор увеличивается.

Даже в покое мышцы редко бывают полностью расслаблены. Сохраняемое постоянно некоторое их напряжение называется тонусом, который обеспечивается 1 типом ДЕ. Тонус также как и произвольно мышечное сокращение зависит от активности центральных нервных структур, кровоснабжения, от интенсивности всех видов обмена в организме.

Кровеносная система (сосуды мышц, сердечнососудистая система) и энергетика мышечного **сокращения** находятся в тесной зависимости. Величина кровотока зависит от расширения сосудов, которое обеспечивается снижением тонуса гладких мышц самих сосудов. Это явление носит название «рабочая гиперемия». Последнее обстоятельство зависит также от степени сжатия сосудов работающей мышцей и количества работающих мышечных групп. Энергетика мышцы целиком построена на метаболизме АТФ. При активации мышцы нервным импульсом и повышении свободной внутриклеточной концентрации ионов Са, происходит усиление распада АТФ. Расщепление 1 моля АТФ до АДФ дает 48 кДж энергии, из которых 20—30% преобразуется в механическую работу, 50—60% превращается в тепло, а оставшаяся энергия используется на работу ионных насосов и окислительного восстановления АТФ. Для поддержания постоянной работы мышцы требуется постоянное восстановление АТФ с той же скоростью, с какой она расходуется.

Для восстановления АТФ из АДФ анаэробным и аэробным путем в клетке действует три системы: анаэробная фосфагенная (АТФ — КрФ система), окислительная и гликолитическая. Они отличаются по энергетической мощности, то есть по количеству образуемой ими в единицу времени энергии. Восстановление АТФ за счет распада креатинфосфата происходит почти мгновенно, это самая быстрая система, но емкость ее невелика. Она может поддерживать мышечную работу 5—6 секунд. Поэтому эта система используется в самом начале мышечной работы, в то время когда ни гликолитическая, ни окислительная системы еще не развернуты. В основе гликолитической системы лежит анаэробный распад гликогена и глюкозы до молочной кислоты. При этом 1 молекула глюкозы дает 3 молекулы АТФ. Однако емкость этой системы намного меньше аэробной окислительной системы. При анаэробном гликолизе мышечная работа может длиться 1—2 минуты. Гликолитическая анаэробная

система используется организмом в условиях недостатка кислорода, например, в момент собственно сокращения мышцы. По мере развертывания кислородотранспортной системы (на это уходит 2—3 минуты), ресинтез АТФ начинает осуществляться в основном за счет окислительного фосфорилирования. При малоинтенсивной работе окисляются в основном жиры, при интенсивной — углеводы. При аэробном расщеплении 1 молекулы глюкозы образуется 38 молекул АТФ. Энергетическая емкость окислительной системы превышает емкость фосфагенной и гликолитической систем в тысячи раз. Поэтому при достаточном снабжении мышцы кислородом работа может продолжаться часами.

1.4. Центральная архитектура.

Интеграция сенсорной информации происходит на всех уровнях нервной системы, позволяя осуществлять соответствующие двигательные реакции, начиная с уровня спинного мозга с его относительно простыми мышечными рефлексам, затем на уровне мозгового ствола, где формируются более сложные реакции, и, наконец, на уровне большого мозга, ответственного за сложнейшие двигательные навыки. Морфологически к ЦА относятся двигательные нейроны спинного мозга, спинальные ганглии, высшие центры сложного движения: мозжечок, двигательные зоны коры, моторные вегетативные центры. Выполнение двигательных актов осуществляется обширным комплексом нейронов, расположенных в различных отделах центральной нервной системы.

Без особых нервных контуров спинного мозга даже наиболее сложные системы двигательного контроля головного мозга не могли бы вызывать никаких целенаправленных движений. Центральной частью всех спинальных рефлексов является серое вещество спинного мозга. Практически все сенсорные сигналы входят в спинной мозг через его чувствительные (задние) корешки. После входа в спинной мозг каждое сенсорное волокно посылает сигналы по двум отдельным путям: одна ветвь сенсорного нерва почти сразу заканчивается в сером веществе спинного мозга и участвует в осуществлении сегментарных спинальных рефлексов или других локальных реакций; другая ветвь направляется к высшим уровням нервной системы, проводя сигналы к вышерасположенным сегментам самого спинного мозга, мозговому стволу или даже к коре большого мозга. В сером веществе каждого сегмента спинного мозга (на уровне выхода спинального нерва) имеются несколько миллионов нейронов. Помимо сенсорных релейных (переключающих) нейронов существуют два других типа нейронов: передние мотонейроны;

В сером веществе передних рогов каждого сегмента спинного мозга расположены несколько тысяч нейронов, которые на 50—100% крупнее большинства других нейронов. Их называют передними мотонейронами. Аксоны этих мотонейронов выходят из спинного мозга через передние корешки и непосредственно иннервируют волокна скелетных мышц. Есть два типа этих нейронов: альфа-мотонейроны и гамма-мотонейроны. Альфа-мотонейроны. Альфа-мотонейроны дают начало крупным нервным двигательным волокнам типа А-альфа (А_α) диаметром в среднем 14 мкм. После вхождения в скелетную мышцу эти волокна многократно ветвятся, иннервируя крупные мышечные волокна. Стимуляция одиночного альфа-волокна возбуждает от трех до нескольких сотен волокон скелетных мышц, которые вместе с иннервирующим их мотонейроном составляют так называемую моторную единицу.

Гамма-мотонейроны, которых примерно в 2 раза меньше, значительно более мелкие локализуются также в передних рогах спинного мозга. Гамма-мотонейроны передают импульсы по гораздо более тонким нервным двигательным волокнам типа А-гамма (А_γ) со средним диаметром около 5 мкм. Они иннервируют небольшие особые волокна скелетных мышц, называемые интрафузальными мышечными волокнами. Эти волокна составляют центральную часть мышечных веретен, участвующих в регуляции мышечного тонуса.

Вставочные нейроны присутствуют во всех областях серого вещества спинного мозга, в задних и передних рогах, а также в промежутке между ними. Этих клеток примерно в 30 раз больше, чем передних мотонейронов. Вставочные нейроны — небольшие по размеру и очень возбудимы, часто проявляют спонтанную активность и способны генерировать до 1500 имп/сек. Они имеют многочисленные связи друг с другом, а многие также синаптически связаны непосредственно с передними мотонейронами. Взаимосвязи между вставочными нейронами и передними мотонейронами ответственны за большинство интегративных функций спинного мозга, что обсуждается далее в этой главе. По существу весь набор разных типов нервных контуров, обнаруживается в пределах пула вставочных нейронов спинного мозга, включая дивергирующие, конвергирующие, ритмически разряжающиеся и другие типы контуров.

Лишь немногие сенсорные сигналы, входящие в спинной мозг по спинальным нервам или нисходящие из головного мозга, достигают непосредственно передних мотонейронов. Вместо этого почти все сигналы проводятся сначала через вставочные нейроны, где они соответствующим образом обрабатываются. Кортикоспинальный тракт заканчивается почти

полностью на спинальных вставочных нейронах, где сигналы от этого тракта объединяются с сигналами от других спинальных трактов или спинальных нервов, прежде чем они конвергируют на передних мотонейронах, регулируя функцию мышц.

Одним из главных составляющих системы движения является **мозжечок**. Он не имеет прямых связей со спинным мозгом, но через красные ядра среднего мозга повышает тонус мышц-сгибателей, а через вестибулярные ядра продолговатого мозга усиливает тонус Мыщц-разгибателей. Поражения мозжечка нарушают правильное перераспределение тонуса скелетных мышц, что изменяет не только позы, но и двигательные реакции организма. При мозжечковых расстройствах вследствие снижения и ненормального распределения тонуса мышц конечностей нарушается походка (атаксия). Бледное ядро угнетает тонус мышц, а при его поражениях тонус усиливается. Полосатое тело, регулируя деятельность бледного ядра, снижает его угнетающее действие.

Важную роль в этой сложной функциональной системе играет **кора больших полушарий**, которая управляет процессами, протекающими в этих циклах регулирования, и направляет их на решение общей задачи — достижение рабочего эффекта, или цели движения. Высший контроль тонической активности мышц осуществляет кора больших полушарий, в частности ее моторные, премоторные и лобные области. С ее участием происходит выбор наиболее целесообразной для данного момента позы организма, обеспечивается ее соответствие двигательным задачам. Непосредственное отношение к регуляции тонуса имеют медленные пирамидные нейроны коры — так называемые *нейроны положения*, образующие медленную часть кортико-спинального пути (пирамидного тракта). По этому пути передаются прямые корковые воздействия на спинной мозг. Кроме того, изменяя активность ретикулярной формации ствола мозга, подкорковых ядер, мозжечка, ядер среднего и продолговатого мозга, кора больших полушарий оказывает через них параллельное влияние на тонус.

Ведущую роль в регуляции произвольных движений играет кора больших полушарий, особенно ее высшие отделы — зоны *перекрытия анализаторов*, или *третичные поля*. В коре больших полушарий происходит выработка цели и задачи движений, соответственно этому строится и программа конкретных действий, которые нужны человеку для осуществления цели. В сложные поведенческие акты включаются не только моторные компоненты, но и необходимые вегетативные компоненты. Еще

до начала движения кора больших полушарий повышает активность тех вставочных и моторных нейронов спинного мозга, которым предстоит участвовать в движении. В предстартовый период перед началом циклических движений в электрической активности коры происходит настройка на темп предстоящих движений. В тот момент, когда производится движение, кора тормозит деятельность всех посторонних афферентных путей и оказывается особенно восприимчивой к сигналам от рецепторов мышц, сухожилий и суставных сумок.

В организации двигательного акта участвуют самые различные отделы коры больших полушарий. *Моторная зона коры* (поле 4) посылает импульсы к отдельным мышцам, преимущественно к дистальным мышцам конечностей. Объединение отдельных элементов движения в целостный акт осуществляют вторичные поля (6-е и 8-е) *премоторной* области. Они определяют последовательность двигательных актов, формируют ритмические серии движения, регулируют тонус мышц. *Задняя центральная извилина коры* — общечувствительная область — обеспечивает субъективное ощущение Движения. Здесь имеются нейроны, сигнализирующие только о возникновении движений в суставе, и нейроны, постоянно информирующие мозг о положении конечности (*нейроны движения и нейроны положения*).

К пространственной организации движений прямое отношение имеют *задние третичные поля* — нижнетеменные и теменно-затылочно-височные области коры. С их участием производится оценка удаленности и расположения предметов, оценка расположения отдельных частей собственного тела в пространстве и др. При поражении этих областей у человека теряется представление о «схеме тела» (о том, где находится нос, глаз, ухо, предплечье, спина, как опустить, например, «руки по швам»). Нарушается также представление о «схеме пространства», пространственная ориентация движения у А. Р. Лурия). Трудности возникают при выполнении самых простых актов: человек видит стул и узнает его, но садится мимо чего; он не понимает, откуда идет звук, что означает «влево», «вправо» «вперед», «назад», не может правильно есть (например, ложка с супом попадает мимо рта) и т. д. Становится невозможным использование каких-либо орудий для трудовой или спортивной деятельности

Области коры, относящиеся к *лимбической системе* (нижние и внутренние части коры), обеспечивают эмоциональную окраску движений и управляют вегетативными реакциями организма при работе.

Одну из главных ролей в деятельности «центральной архитектоники»

играют *аппараты сравнения*. Эти нервные аппараты, получая обратную сигнализацию, сличают заданную программу с реальными результатами ее выполнения.. Имеются данные, что такие аппараты находятся в лобных долях, подкорковых ядрах (хвостатые тела) и других образованиях. Если есть расхождения фактического и требуемого действия, то в аппаратах сравнения возникают сигналы об ошибках — так называемые *импульсы рассогласования*. Соответственно этим импульсам в систему, управляющую движением, вносятся необходимые поправки — *коррекции*. В результате этого в процессе выполнения движения можно сохранить его основные черты, целесообразность, несмотря на изменение условий его осуществления. Так, сохраняется, например, индивидуальный характер походки человека при различиях в обуви, грунте, скорости движения, положении центра тяжести и т. д.

Каждый из нервных центров, входящих в данный комплекс, может воздействовать как на нижележащие, так и на вышележащие центры. При этом между ними могут возникать *циклы взаимных влияний* от высших центров к низшим и обратно. Например, очень часто наблюдается циркуляция импульсов между корой и промежуточным мозгом: импульсы из коры больших полушарий могут влиять на активность нейронов промежуточного мозга, а те, в свою очередь, могут воздействовать на корковые нейроны. В каждом подобном цикле роль задающих звеньев принадлежит преимущественно вышележащим центрам, а активность нижележащих центров является регулируемым звеном. Эта активность поддерживается на заданном уровне в зависимости от потребностей организма.

Степень тонического напряжения мышцы зависит *от частоты импульсов*, посылаемых к ней тоническими альфа-мотонейронами. Частота разрядов альфа-мотонейронов, в свою очередь, регулируется импульсами от проприорецепторов той же самой мышцы. Получается замкнутое кольцо между мышцей и иннервирующими ее мотонейронами. Наличие циклических взаимосвязей между различными отделами нервной системы позволяет говорить **о замкнутой системе регулирования, или замкнутом цикле регулирования.**

Однако потоки импульсов в этом кольце могут регулироваться вышележащими этажами нервной системы с помощью гамма-мотонейронов спинного мозга. В процессе двигательной деятельности одновременно возникает множество замкнутых циклов регулирования (например, между корой и ретикулярной формацией, между корой и мозжечком, между мотонейронами спинного мозга и мышцей и др.).

Таким образом, система регуляции движения является *многоэтажной (многоуровневой) системой*.

В основе функционирования ЦА лежит система безусловных и условных рефлексов. Безусловные рефлексы передаются по наследству, они присущи каждому биологическому виду; их дуги формируются к моменту рождения и в норме сохраняются в течение всей жизни. Однако они могут изменяться под влиянием болезни. Условные рефлексы возникают при индивидуальном развитии и накоплении новых навыков. Выработка новых временных связей зависит от изменяющихся условий среды. Условные рефлексы формируются на основе безусловных и с участием высших отделов головного мозга.

Движения человека являются комплексом различных двигательных актов, которые обеспечиваются как сравнительно простыми двигательными рефлексами, так и сложнейшими их комбинациями. Рассматривая различные двигательные акты человека, можно выделить элементарные двигательные рефлексы, более сложные — ритмические рефлексы и, наконец, особенно сложные формы двигательной деятельности, обеспечивающие поведение человека. Элементарные двигательные рефлексы осуществляемые спинным мозгом. К простым безусловным двигательным рефлексам спинного мозга относятся: а) рефлексы, на растяжение (миотатические и сухожильные рефлексы); б) сгибательные рефлексы на раздражение кожных рецепторов (рефлексы удаления от раздражителя); в) рефлексы отталкивания (рефлексы сближения с опорой). Простота рефлекторной дуги обеспечивает быструю и точную реакцию мышцы, меньшую утомляемость рефлекторных ответов.

Составной частью различны» сложных двигательных действий, как произвольных, так и непроизвольных, часто являются ритмические рефлексы. Они особенно выражены при выполнении циклических движений. Их возникновение и протекание связаны с проявлением механизмов взаимосочетанной (реципрокной) иннервации мышц-антагонистов (чесательный и шагательный рефлекс).

Важное значение в регуляции ритмических рефлексов имеют подкорковые ядра — бледное ядро и полосатое тело, обеспечивающие их автоматическое протекание, содружественные движения конечностей, вспомогательные реакции (фиксацию суставов и др.).

Высшим регулятором рефлексов является кора больших полушарий, особенно ее премоторная область. Благодаря коре ритмические движения (например, простой акт ходьбы) приобретают определенное смысловое значение, включаются как составной элемент сложные акты поведения.

В целостном поведении простые рефлексy, сочетаясь, обуславливают сложные двигательные действия. Социальные условия жизни человека намного усложняют его двигательную деятельность, приводя к появлению специально человеческих форм движений: бытовых, производственных, спортивных. Простые и сложные ритмические рефлексy лежат в основе циклической двигательной деятельности человека: ходьбы, бега, плавания, гребли, ходьбы на лыжах, езды на велосипеде и пр. Большое значение в их осуществлении имеют механизмы реципрокной иннервации мышц-антагонистов. Наиболее сложные формы движений представляют собой многофазную цепь рефлексов, которая основана уже не на элементарных реципрокных отношениях, а является целостным двигательным навыком, образующимся в процессе обучения по механизму условных рефлексов

Таким образом, произвольные движения человека — результат объединенной деятельности самых различных отделов центральной нервной системы. В регуляции таких действий участвует многоэтажная и многозвенная функциональная система, состоящая из многих сотен, тысяч и миллионов нейронов. Работа этой системы сводится к определению оптимальных способов решения двигательных задач: удачного момента для начала движения, наиболее подходящей его структуры (сочетание мышц, степень и скорость их напряжения, порядок включения и т. п.), оптимального уровня функционирования вегетативных систем, постоянной и возможно более эффективной коррекции движений по ходу его выполнения и др.

Спецификой регуляции движений у человека является то, что они подчинены речевым воздействиям (как внешним — звуковая и письменная речь, так и внутренним — собственная внутренняя речь). Речевая регуляция движений связана в первую очередь с функцией лобных долей. Аfferентная импульсация, идущая от речевой мускулатуры, служит важным ориентиром, дополняющим проприоцептивные сигналы от работающих мышц. Речевые самоотчеты помогают осмысливать и направлять движения. Постепенно простые речевые реакции усложняются и образуют сложную систему саморегуляции.

Для решения поставленных задач в центральной нервной системе вырабатываются программы двигательных действий. Они определяют набор и последовательность включения двигательных актов. В соответствии с этой программой включаются команды к аfferентным нейронам и далее — команды к мышцам Программы двигательных действий у человека разнообразны. Они обеспечивают бытовую,

производственную и спортивную его деятельность. При этом команды к действию (например, выстрел стартового пистолета, команда «марш!») являются лишь сигналами о начале работы, сама же мышечная работа разворачивается по имеющейся программе. В ряде случаев программирование протекает в условиях крайнего дефицита времени, (например при спортивных играх, фехтовании, борьбе и др.). В этих случаях требуется высокая скорость переработки поступающей информации и выполнения ответных действий. Программы двигательных действий могут быть очень сложными, особенно при нестандартной работе, так как для достижения одного и того же результата в изменяющихся условиях (например, для успешного выполнения броска в баскетбольную корзину при разных игровых ситуациях) могут потребоваться включение различных мышечных групп, различная тактика поведения.

1.5. Полезный приспособительный результат.

Одним из проявлений жизнедеятельности, обеспечивающее возможность активного взаимодействия организма с окружающей средой является движение. Наибольшего развития движение достигают в трудовой деятельности человека. Движения, характерные для большинства животных и человека, представляют собой результат сокращения скелетных мышц, обеспечивающих поддержание позы, перемещение отдельных частей тела или всего тела в пространстве.

Подводя итог морфофункциональному описанию функциональной системы ФС движения следует сказать, что ее **полезным приспособительным результатом**, необходимых для успешного выживания и обеспечивающих адаптивный эффект, ведущим фактором образования ФС и показателем ее деятельности являются: а) максимально возможная безусловно- и условнорефлекторная деятельность организма с помощью перемещения в пространстве; б) совершения произвольных и произвольных осознанных и неосознанных простых и сложных двигательных актов с целью максимального оптимального приспособления и организации жизнедеятельности организма.

2. Функциональные показатели и системные КТР.

Исторически сложилось, что о физическом развитии судят главным образом по внешним морфологическим характеристикам: параметры роста, массы тела, пропорции развития отдельных частей тела, а также степень развития функциональных способностей его организма (жизненная емкость лёгких, мышечная сила кистей рук и др; развитие мускулатуры

и мышечный тонус, состояние осанки, опорно-двигательного аппарата, развитие подкожного жирового слоя, тургор тканей), которые зависят от дифференцировки и зрелости клеточных элементов органов и тканей, функциональных способностей нервной системы и эндокринного аппарата.

Так как понятия «*физическое развитие*» и «*физическая подготовленность*» часто смешивают, следует отметить, что физическая подготовленность — это результат физической подготовки, достигнутый при выполнении двигательных действий, необходимых для освоения или выполнения человеком профессиональной или спортивной деятельности. Оптимальная физическая подготовленность называется физической готовностью.

Физическая подготовленность характеризуется уровнем функциональных возможностей различных систем организма (сердечно-сосудистой, дыхательной, мышечной) и развития основных физических качеств (силы, выносливости, быстроты, ловкости, гибкости). Оценка уровня физической подготовленности осуществляется по результатам, показанным в специальных контрольных упражнениях (тестах) на силу, выносливость и т. д. Чтобы оценить уровень физической подготовленности, его необходимо измерить. Общая физическая подготовленность измеряется с помощью тестов. Набор и содержание тестов должно быть различно для возраста, пола, профессиональной принадлежности, а также в зависимости от применяемой физкультурно-оздоровительной программы и её цели.

Для объективной оценки физического развития, морфологические параметры следует рассматривать совместно с показателями функционального состояния:

1.Аэробная выносливость — способность длительно выполнять работу средней мощности и противостоять утомлению. Аэробная система использует кислород для превращения углеводов в источники энергии. При длительных занятиях в этот процесс вовлекаются также жиры и, частично, белки, что делает аэробную тренировку почти идеальной для потери жира.

2.Скоростная выносливость — способность противостоять утомлению в субмаксимальных по скорости нагрузках.

3. Силовая выносливость — способность противостоять утомлению при достаточно длительных нагрузках силового характера. Силовая выносливость показывает насколько мышцы могут создавать повторные усилия и в течение какого времени поддерживать такую активность.

Скоростно-силовая выносливость — способность к выполнению достаточно длительных по времени упражнений силового характера с максимальной скоростью.

4. Гибкость — способность человека выполнять движения с большой амплитудой за счёт эластичности мышц, сухожилий и связок. Хорошая гибкость снижает риск травмы во время выполнения упражнений.

5. Быстрота — способность максимально быстро чередовать сокращение мышц и их расслабление.

6. Динамическая мышечная сила — способность к максимально быстрому (взрывному) проявлению усилий с большим отягощением или собственным весом тела. При этом происходит кратковременный выброс энергии, не требующий кислорода, как такового. Рост мышечной силы часто сопровождается увеличением объёма и плотности мышц — «строительством» мышц. Помимо эстетического значения увеличенные мускулы менее подвержены повреждениям и способствуют контролю веса, так как мышечная ткань требует калорий больше, чем жировая, даже во время отдыха.

7. Ловкость — способность выполнять координационно-сложные двигательные действия.

8. Состав тела — соотношение жировой, костной и мышечной тканей тела. Это соотношение, отчасти, показывает состояние здоровья и физической подготовки в зависимости от веса и возраста. Избыточное содержание жировой ткани повышает риск развития болезней сердца, диабета, повышения артериального давления и т. д.

Росто-весовые характеристики и пропорции тела — эти параметры характеризуют размеры, массу тела, распределение центров масс тела, телосложение. Эти параметры определяют эффективность определённых двигательных действий и «пригодность» использования тела спортсмена для определённых спортивных достижений.

Важным показателем физического развития человека является осанка — комплексная морфофункциональная характеристика опорно-двигательной системы, а также его здоровье, объективным показателем которого являются положительные тенденции в выше перечисленных показателях.

Компенсаторно-приспособительные реакции.

Формирование системных КПР при физической нагрузке возможно лишь при взаимодействии соматических и вегетативных функций. Так, при увеличении интенсивности динамического движения параллельно растёт потребление кислорода, а аэробная выносливость лимитируется производительностью сердца, утомляемостью нервно-мышечных структур и способностью мышц извлекать кислород из крови. При тяжелых мышечных нагрузках МОК возрастает в 5—8 раз, а суммарный мышечный

кровоток 15—35 раз. Ведущую роль в обеспечении функции движения принадлежит симпатoadреналовой системе.

Но формирование срочных внутрисистемных и организменных КПР может начаться и до начала физической нагрузки. Такие изменения являются результатом условно-рефлекторной деятельности организма и называются предстартовым и стартовым состояниями. Предстартовое состояние, как правило, сопровождается повышением возбудимости нервной системы, усилением деятельности системы кровообращения, дыхания, пищеварения и выделения, обмена веществ.

Источником информации для нервных центров, регулирующих характер и степень изменения активности функциональной системы движения как при внешней работе (скелетные мышцы), так и при внутренней (гладкие мышцы) является запуск программа движения, моторная команда к мышцам и интенсивность афферентной импульсации от рецепторных образований, расположенных как в скелетных мышцах (свободные нервные окончания, проприорецепторы), так и в гладких мышцах всех висцеральных структурах (сердце, сосуды, легкие, нервных центрах и т. д.).

Эталонные сигналы в спинальных соматических и вегетативных цепях управления длиной мышц, вырабатываемые супраспинальными двигательными моторными центрами, можно рассматривать как врожденные и приобретенные в результате обучения программы движений, каждая из которых координирует множество рефлексов растяжений. Такая координация в свою очередь включает обратную связь от мышечных рецепторов, а также от суставов, органных и кожных афферентов. Эти входные сигналы вызывают, в подкорковых структурах, в мозжечке и моторной коре, немедленную и непрерывную регуляторную модификацию двигательной программы, когда она выполняется.

В формировании КПР ФС движения принимает участие не только нервная, но и эндокринная система. При увеличении мышечной работы увеличивается концентрация адреналина и норадреналина (50—400%), при чем изменение концентрации идет параллельно изменению интенсивности работы. В норме увеличение концентрации катехоламинов вызывает увеличение эффективности работы и мышц и всей функциональной системы.

В целом изменение нейроэндокринной регуляции носит адаптивный характер, и оно направлено на повышение работоспособности всей функциональной системы. Так усиливаются гликогенолитические, анаэробные и окислительные процессы, как следствие, распад жиров,

увеличение теплопродукции. Активно меняется тонус гладких мышц сосудов (возрастает тонус сосудов неработающих органов и тканей), способствуя этим активному перераспределению МОК в сторону усиленно работающих элементов функциональной системы (рабочая гиперемия).

Формируются и другие системные реакции, обеспечения работы функциональной системы движения: усиливаются и учащаются сердечные сокращения (увеличение МОК), повышается системное АД, увеличение венозного возврата, уменьшение ОЦК (переход плазменной жидкости в интерстиций) — увеличение гематокрита, изменяется состав крови (повышение гемоглобина и буферной емкости), снижается тонус гладких мышц бронхов, желудка, кишечника ит. д. Увеличивается работа системы дыхания (легочная вентиляция и диффузия). Резко повышается возбудимость всех нервных структур. Увеличиваются активность сенсорно-коммуникативной системы (возбудимость зрительного, слухового и других анализаторов). Таким образом, интегративные процессы, обеспечивающие формирование КПП функциональной системы движения можно схематично представить следующим образом.

1. В соответствии с программой предстоящей работы, отдельные структурные элементы системы получают от высших нервных (двигательных и вегетативных) центров команду, определяющую число активируемых ДЕ, частоту и общую продолжительность их возбуждения.

2. В соответствии с этой командой, прежде всего, активируются местные тканевые энергетические системы, способные обеспечить сократительные процессы необходимым количеством АТФ. Одновременно с этим включаются местные механизмы (метаболические, биофизические), приводящие к расширению внутримышечных сосудов.

3. Однако увеличение кровотока и доставки к работающим мышцам метаболических субстратов не возможно только силами местных процессов. Поэтому одновременно с ними с первых же секунд начала работы повышается активность нейроэндокринных регуляторов стимулирующих развитие системных вегетативных реакций. Эти реакции заключаются, в увеличении производительности многих систем жизнеобеспечения, но, прежде всего, кардиореспираторной системы. Предельные возможности систем обеспечения функции движения не безграничны и, следовательно, чем больше отстают их возможности от запросов повышенного метаболизма, чем больше функция движения обеспечивается за счет анаэробных процессов, тем более утомительной и более короткой по продолжительности будет реализация двигательной функции.

Наряду с формированием срочных КПР в ФС движения в процессе длительной физической нагрузки формируются долговременные (адаптивные) системные КПР. Они возникают как следствие неадекватной запросу двигательной активности в процессе профессионального труда и быта. Наиболее адекватным выражением количества произведенной мышечной работы является величина энергозатрат.

В экономически развитых странах за последние 100 лет удельный вес мышечной работы как генератора энергии, используемой человеком, сократился почти в 200 раз, что привело к снижению энергозатрат на мышечную деятельность в среднем до 3,5 МДж. По данным Беккера, в настоящее время только 20% населения экономически развитых стран занимаются достаточно интенсивной физической тренировкой, обеспечивающей необходимый минимум энергозатрат, у остальных 80% суточный расход энергии значительно ниже уровня, необходимого для поддержания стабильного здоровья. Резкое ограничение двигательной активности в последние десятилетия привело к снижению функциональных возможностей людей среднего возраста. Установлено, что гиподинамия действует отрицательно на ФС движения. Гипокинетический синдром представляет собой комплекс функциональных изменений, развивающихся в результате рассогласования деятельности отдельных элементов ФС и организма в целом. В его основе лежат нарушения энергетического и пластического обмена (прежде всего в мышечной системе). При пониженной нагрузке мышцы становятся дряблыми, уменьшаются в объеме, капилляры их суживаются, в результате чего мышечные волокна истощаются, двигательные бляшки становятся меньших размеров. Длительная гиподинамия приводит к значительному снижению силы мышц.

Напротив, под влиянием усиленной мышечной деятельности в организме развиваются системные КПР противоположной направленности. Прежде всего, существенные изменения происходят в **костной системе**. На состояние скелета оказывают влияние также факторы, связанные с положением тела во время физической нагрузки, силой давления на скелет, силой растяжения и скручивания тела. Под влиянием усиленной мышечной деятельности происходит рефлекторное расширение кровеносных сосудов, улучшается питание работающей кости со всеми ее компонентами (надкостница, компактный слой, губчатое вещество, костномозговая полость, хрящи, покрывающие суставные поверхности костей и др.). Все изменения в скелете появляются постепенно. Происходящее морфологическое изменение костей касаются,

прежде всего, их химического состава (увеличение содержания кальция и насыщение минеральными солями), внутреннего их строения (утолщение ее компактного вещества), процессов роста и окостенения (оссификация). Изменяется внешняя форма костей. Они становятся массивнее и толще за счет увеличения костной массы. Все выступы, гребни, шероховатости выражены резче. Изменения компактного вещества также может происходить и без его утолщения, без изменения диаметра кости. В связи с утолщением компактного вещества костномозговая полость уменьшается иногда почти до полного зарастания. Губчатое вещество кости также претерпевает определенные изменения. Перекладины губчатого вещества становятся толще, крупнее, ячейки между ними — больше (с возрастом ячейки тоже становятся больше, но перекладины тоньше). Суставной хрящ, покрывающий суставные поверхности костей, может утолщаться, что усиливает его амортизационные свойства и уменьшает давление на кость.

При умеренных нагрузках **мышцы** увеличиваются в объеме, в них улучшается кровоснабжение, открываются резервные капилляры. Развивается рабочая гипертрофия мышц, которая является результатом как утолщения мышечных волокон (гипертрофии), так и увеличения их количества (гиперплазии). Утолщение мышечных волокон сопровождается увеличением количества миофибрилл. Увеличивается трофический аппарат мышечного волокна: ядра, саркоплазма, митохондрии. Увеличение числа мышечных волокон происходит тремя путями: а) посредством расщепления гипертрофированных волокон на два — три и более тонких; б) вырастания новых мышечных волокон из мышечных почек; в) формирование мышечных волокон из клеток сателлитов, которые превращаются в миобласты, а затем в мышечные трубочки. Расщеплению мышечных волокон предшествует перестройка их моторной иннервации, в результате чего на гипертрофированных волокнах формируются одно — два дополнительных моторных нервных окончания. Благодаря этому после расщепления каждое новое мышечное волокно имеет собственную мышечную иннервацию. Кровоснабжение новых волокон осуществляется новообразующимися капиллярами, которые проникают в щели продольного деления.

Нагрузки преимущественно *статистического* характера ведут к значительному увеличению объема и веса мышц. Увеличивается поверхность их прикрепления на костях, укорачивается мышечная часть и удлиняется сухожильная. Происходит перестройка в расположении мышечных волокон в сторону более перистого строения. Количество плотной соединительной ткани в мышцах между мышечными пунктами

увеличивается, что создает дополнительную опору. Кроме того, соединительная ткань по своим физическим качествам значительно противостоит растягиванию, уменьшая мышечное напряжение. Миофибриллы (сократительный аппарат) в мышечном волокне располагаются рыхло, длительное сокращение мышечных пучков затрудняет внутриорганный кровообращение, усиленно развивается капиллярная сеть, она становится узкопетливой, с неодинаковым просветом.

При нагрузках преимущественно *динамического* характера вес и объем мышц также увеличиваются, но в меньшей степени. Происходит удлинение мышечной части и укорочение сухожильной. Мышечные волокна располагаются более параллельно, по типу веретенообразных. Количество миофибрилл увеличивается, а саркоплазмы становится меньше.

Чередование сокращений и расслаблений мышцы не нарушает кровообращения в ней, количество капилляров увеличивается, ход их остается более прямолинейным. Количество нервных волокон в мышцах, выполняющих преимущественно динамическую функцию, в 4 — 5 раз больше, чем в мышцах, выполняющих преимущественно статистическую функцию. Двигательные бляшки вытягиваются вдоль волокна, контакт их с мышцей увеличивается, что обеспечивает лучшее поступление нервных импульсов в мышцу.

Адаптация ***периферического звена кровообращения*** сводится к увеличению мышечного кровотока при предельных нагрузках (максимально в 100 раз), артериовенозной разницы по кислороду, плотности капиллярного русла в работающих мышцах, росту концентрации миоглобина и повышению активности окислительных ферментов, повышению фибринолитической активности крови и снижению тонуса симпатической нервной системы. Увеличивается приток лимфы к суставным хрящам и межпозвоноквым дискам. В результате снижается реакция на нейроромоны в условиях эмоционального напряжения, т. е. повышается устойчивость организма к стрессорным воздействиям.

Специфические долговременные системные КПР при физической нагрузке дополняются ***адаптивными организменными и системными КПР*** других ФС, прежде всего, повышение функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы. При этом наблюдается экономизация работы сердца в состоянии покоя и повышении резервных возможностей аппарата кровообращения при мышечной деятельности — снижение частоты сердечных сокращений в покое (брадикардия) как проявление экономизации сердечной деятельности и более низкой потребности

миокарда в кислороде. Увеличение продолжительности фазы диастолы (расслабления) обеспечивает больший кровоток и лучшее снабжение сердечной мышцы кислородом. Наиболее выражено повышение резервных возможностей аппарата кровообращения при напряженной мышечной деятельности: увеличение максимальной частоты сердечных сокращений, систолического и минутного объема крови, артерио-венозной разницы по кислороду, снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОППС), что облегчает механическую работу сердца и увеличивает его производительность. Наблюдается отчетливое снижение содержания холестерина, триглицеридов уменьшением ЛПНП и увеличением ЛПВП

3. Основные патологические состояния и саногенетические реакции.

Главным и видимым патологическим состоянием ФС движения — это повреждение и нарушение нативной целостности ее основных структурных звеньев. Прежде всего, повреждение костно-суставного-связочного аппарата: переломы, разрывы. Растяжения, вывихи и т. д.

Нарушение целостности мышечно-скелетных структур сопровождается обязательным рефлекторным ответом в виде мышечного спазма, направленного на защиту поврежденных структур, повышения симпатического тонуса как общей реакции организма на болевой стресс и возникновения достаточно четко локализованных болевых ощущений. Наиболее частыми причинами острой боли являются развитие миофасциальной дисфункции и функциональных суставных блокад с защитным мышечным спазмом.

У больных с повреждением мышечно-связочного аппарата периоде травмы возникают изменения функционирования локомоторного аппарата. Основная цель этих изменений — приспособить биокинематическую цепь «позвоночник — нижние конечности» к функционированию в новых условиях — условиях появления очага поражения в опорнодвигательном аппарате. В этот период в мышечно-скелетных тканях могут постепенно формироваться латентные триггерные точки (пункты), очаги миелогелоза, энтезопатия различных мышц, функциональные блоки, гипермобильность (нестабильность) суставов позвоночника. Мышечная защита сопровождается ограничением движений в пораженном отделе ФС движения. Обездвиженность измененного и перераспределение нагрузок на сохранные отделы возникают не сразу, а постепенно. Вначале наблюдаются изменения миостатики, а затем миодинамики, т.е. меняется

двигательный стереотип. Вначале возникает сегментарная мышечно-тоническая реакция, которая усиливает его действие. В ответ на это в организме развивается выраженный миофасциальный симптомокомплекс, который служит основой для формирования нового двигательного стереотипа.

Новый двигательный стереотип формируется таким образом, чтобы пораженный элемент системы находился внутри образующейся системы из неповрежденных звеньев. В последующем выявляются развитие полной выраженной локальной миофиксации пораженного участка и восстановление движений во всех непораженных, но с новыми параметрами, которые позволяют адекватно функционировать всей системе в новых условиях. В стадии ремиссии определяется органическое закрепление нового двигательного стереотипа. Оно выражается в развитии репаративных явлений в поврежденных сегментах костно-мышечного аппарата.

Главным саногенетическим процессом, направленный на восстановление функциональной целостности, наряду с физиологической регенерацией, является **репаративная регенерация.** Костномышечная ткань обладает способностью к репаративной регенерации — восстановлению структуры и функции после повреждения. Репаративная регенерация, например, кости реализуется теми же механизмами, которые обеспечивают и физиологическую регенерацию, то есть ее рост: хондроцитами, стволовыми остеогенными клетками надкостницы, остеобластами, соединительнотканными клетками межбалочных пространств губчатого вещества и сосудистых каналов трубчатых костей. Остеоциты в регенерации не участвуют. Остеокласты стимулируют регенерацию гуморальными факторами. Процесс регенерации начинается с образования клетками надкостницы периостальной (наружной) хрящевой мозоли, способствующей фиксации костных обломков и обездвиживанию. Регенерация происходит также и со стороны костномозговой части с образованием эндоостальной мозоли. В дальнейшем в межобломковой щели происходит формирование костной мозоли, которая завершает сращение перелома. Кровеносные сосуды прорастают в костную мозоль через щели вместе с остеогенной тканью. Образовавшаяся костная мозоль под действием остеобластов постепенно перестраивается, приобретая типичное для кости трабекулярное или остеоидное строение. Регенерация кости сопровождается общими изменениями минерального и белкового обмена, функций эндокринных желез. По той же схеме протекает и регенерация связочного и мышечного

аппарата.

Главной патологией ФС движения по значимости является повреждение механизмов управления и регуляции ФС. Расстройство движений развиваются при поражении пирамидного пути, подкорковых узлов, ствола мозга, мозжечка, спинного мозга, периферических нервных волокон передних корешков спинномозговых нервов, нервных сплетений и нервов, мышечных синапсов.

Патология пирамидной системы — совокупности двигательных центров, расположенных в области передней центральной извилины коры головного мозга, их связей с двигательными клетками ядер черепно-мозговых нервов и переднего рога спинного мозга. Пирамидная система имеет многочисленные прямые и обратные связи с различными отделами Ц.Н.С: от рецепторов расположенных в мышцах, сухожилиях и связках, двигательный анализатор получает по проводникам чувствительности информацию о положении тела в пространстве, его позе и о характере выполнения того или иного движения. Кроме того, к корковой проекционной двигательной зоне полушарий головного мозга поступают сигналы от мозжечка, ствола мозга, подкорковых узлов; в свою очередь часть волокон пирамидного пути отщепляется от основного пучка и заканчивается в этих образованиях мозга.

При поражении передней управляющих структур ЦНС (центральная извилина коры или пирамидного пути, соединяющего ее с двигательными ядрами черепно-мозговых нервов или передним рогом спинного мозга) развиваются так называемые параличи. Параличи — невозможность произвольных движений вследствие отсутствия силы мышц. Ослабление двигательных функций со снижением силы мышц называется парезом. В зависимости от уровня поражения нервной системы выделяют центральный и периферический параличи.

Центральный паралич возникает в результате поражения пирамидной системы. Клинические проявления его зависят от уровня поражения. Центральный паралич характеризуется повышением сухожильных рефлексов, мышечного тонуса, появлением патологических рефлексов и синкинезией. Повышение сухожильных рефлексов с расширением рефлексогенной зоны является проявлением расторможения автоматической деятельности спинного мозга при снятии тормозных влияний корковых структур; крайняя степень повышения рефлексов ведет к появлению клонуса коленной чашечки, стоп, кистей. Мышечная гипертония развивается в результате повышения рефлекторного тонуса и распределяется неравномерно. Мышцы при этом напряжены, при

пассивных движениях с трудом преодолевается их сопротивление в начале движения (симптом «складного ножа»).

Периферический паралич является результатом поражения второго (периферического), двигательного нейрона (клетки передних рогов спинного мозга или ядра Ч.М. нервов, передние корешки или двигательный волокна спинномозговых или Ч.М. нервов). Периферический паралич или парез характеризуется ослаблением или исчезновением сухожильных рефлексов, снижением мышечного тонуса, атрофией мышц и сопровождается дегенерацией нервного волокна. Атония и арефлексия обусловлены перерывом рефлекторной дуги, в результате чего утрачиваются свойственный мышце тонус и рефлекторные мышечные акты. Клинические проявления периферического паралича зависят от уровня поражения периферического нейрона. Поражение передних рогов или ядер двигательных Ч.М. нервов ведет к периферическому параличу в сочетании с атрофией мышц и фибриллярными или фасцикулярными подергиваниями в мышцах. При поражении периферического нерва развивается паралич иннервируемой им мышцы. При этом выявляются и нарушения чувствительности, т.к. периферический нерв имеет чувствительные волокна.

Патология экстрапирамидной системы — системы ядер головного мозга и двигательных внепирамидных проводящих путей, осуществляющих произвольную регуляцию и координацию движений, регуляцию мышечного тонуса, поддержание позы, организацию двигательных проявлений эмоций. При участии экстрапирамидной системы создаются плавность движений, и устанавливается исходная поза для их выполнения. В состав экстрапирамидной системы входят некоторые отделы коры головного мозга, базальные ядра, ядерные образования мозгового ствола, мозжечок и др. Большинство этих структур не имеют выхода к двигательным нейронам спинного мозга, их влияние на них опосредовано в основном через ретикулоспинальный тракт, являющийся как бы общим конечным путем экстрапирамидной системы. Кроме того, экстрапирамидные влияния на спинной мозг и ядра черепно-мозговых нервов осуществляются через специальные пути, проводящие импульсы от ядер промежуточного мозга, среднего мозга и продолговатого мозга.

При поражении экстрапирамидной системы наблюдаются нарушения двигательной сферы, при этом не наблюдаются клинических признаков поражения пирамидной системы и нарушения чувствительности. В патогенезе экстрапирамидных синдромов большое значение имеют химические передатчики нервного импульса — медиаторы. При патологии

нарушается действие специализированных медиаторов — дофамина, АХ, ГАМК, серотонина и др., содержащихся в соответствующих нейромонаминергических системах мозга. Поражение различных отделов экстрапирамидной системы сопровождается развитием характерных клинических синдромов. Основным проявлением гипертонически-гипокинетического статуса является повышение мышечного тонуса и уменьшение двигательной активности или практическая обездвиженность при отсутствии параличей. Экстрапирамидная гипокинезия обнаруживается на фоне сохранности силы мышц и возможности полного объема движений, которая, однако, не реализуется больным, т.к. двигательная инициатива его значительно снижена.

Гиперкинезы — произвольные движения, вызванные сокращением мышц лица, туловища, конечностей, реже гортани, мягкого неба, языка, наружных мышц глаз. Гиперкинез является следствием поражения экстрапирамидной системы, а также мозжечка, таламуса, КГМ и их сложных связей. В механизме развития гиперкинезов ведущую роль играют нарушения метаболизма, прежде всего, дофамина, норадреналина, гамма-аминомасляной кислоты, глутаминовой кислоты, серотонина, АХ, вещества Р и мет-энкефалина. Установлены также определенное значение изменений церебральных дофаминовых рецепторов. Классификация гиперкинезов основывается на локализации патологических процессов в головном мозге и клинических особенностях. Выделяют Гиперкинезы преимущественно стволового уровня (паркинсоническое дрожание, статическое дрожание, симптоматическая миоклония, миоаритмии, спастическая кривошея), преимущественно подкоркового происхождения (миоклонус-эпилепсия, миоклоническая асинергия Ханта) и корковые гиперкинезы (джексоновская и кожевниковская эпилепсия, гемитония).

Мозжечковая патология — нарушение координации движений и регуляцию мышечного тонуса, нарушению равновесия и неустойчивости при стоянии и ходьбе (атаксия — нарушение координации движений в связи). Мозжечковая атаксия является результатом неспособности мышечных групп к координированному действию (асинергия). При этом наблюдается расстройство целенаправленных движений — ходьбы (атактическая походка). Больной при ходьбе широко расставляет ноги, идет зигзагообразно, что напоминает походку пьяного человека, часто падает; ему трудно стоять, особенно на одной ноге. При попытке взять какой-нибудь предмет больной промахивается, протягивая руку слишком далеко или не доводя ее до предмета.

Саногенетические реакции при поражениях нейрорегуляторного

нервного аппарата развиваются по однотипной схеме и направлены на приспособление (адаптацию) к окружающей среде на качественно новом уровне функциональных возможностей ФС и организма в целом. Саногенетические механизмы формируют приспособительный эффект и максимально возможное восстановление (компенсацию) нарушенных функций, личного и социального статуса больных. Как указывалось выше для формирования саногенетического процесса организмом используется несколько отдельных механизмов:

1. *Реституция* — процесс восстановления деятельности обратимо поврежденных структур. При патологии нервной системы реституционные изменения происходят в нервных клетках, нервных волокнах и структурных элементах нейродистрофически измененных органов и тканей. Реституционные механизмы осуществляются в основном благодаря проницаемости и возбудимости мембран, нормализации внутриклеточных окислительно-восстановительных процессов, активации ферментных систем, следствием этого — нормализация биоэнергетической и белково-синтезирующей деятельности клеточных структур и восстановление проводимости по нервным волокнам и синапсам. При реституции в нейронных и волокнистых структурах имеет место улучшение биоэнергетического снабжения, нормализация процессов проницаемости в клеточных мембранах, усиление биосинтетической, возрастание пластической и функциональной способностей.

Отмечается активации морфологически сохранных, но функционально бездейственных структур, находящихся в состоянии глубокой депрессии. Усиливаются процессы рассасывания деструктивных тканей, инфильтратов, гематом, рубцов и спаек. Стимулируется метаболизм в денервированных мышцах, нормализуют мышечный тонус, восстанавливают функции тазовых органов. В мышцах усиливается ресинтез гликогена и белков, утилизация азота, потребление кислорода. Тренировки пассивными и активными движениями — это мощные афферентные и эфферентные стимулы, способствующие растормаживанию нейронов в зоне функциональной асинапсии и развитию новых путей передачи импульсов.

Важным саногенетическим механизмом является интенсификация использования анатомически сохранных нервных цепей, выключенных в норме, после длительного периода бездействия. С помощью тренировок (физических упражнений) можно восстановить функции нервных цепей даже после десятилетий паралича. Истинное восстановление функций, например после инсульта, возможно лишь в первые 6 мес. Обеспечивается

оно «растормаживанием» функционально неактивных нервных клеток, в том числе в зоне «ишемической полутени», и обусловлено исчезновением отека, улучшением метаболизма нейронов, восстановлением деятельности синапсов.

2.Регенерация — это структурно-функциональное восстановление целостности поврежденных тканей и органов вследствие роста и размножения специфических элементов тканей. Как один из саногенетических механизмов регенерация имеет важное значение в восстановительных процессах при патологии нервной системы, при этом происходит: а) регенерация элементов нервной ткани; б) регенерация тканей (эпителиальной, соединительной, мышечной, кожной, костной и др.) в нейродистрофически измененных органах.

Эти процессы относятся к репаративной регенерации, которая рассматривается как следствие интенсификации физиологической регенерации с определенным ее видоизменением под действием различных патогенетических факторов. При патологии нервной системы репаративной регенерации подвержены различные ткани, которые по основному типу регенерации подразделяют на три группы:

а) с клеточной регенерацией (эпителиальная, соединительная, костная и др. ткани);

б) с клеточной и внутриклеточной регенерацией (мышечная и глиальная ткани, вегетативная нервная система);

в) только с внутриклеточной регенерацией (ганглиозные клетки ЦНС).

Можно предположить, что при патологии ЦНС внутриклеточные регенеративные изменения ганглиозных клеток определяют возможность усиления ветвления окончаний и дендритов сохраненных нейронов, что и сопровождается реиннервацией структур и функциональным восстановлением. Некоторые физические факторы способны ускорить рост проводников в зоне повреждения спинномозговых структур (например, при спинальной травме), оказать влияние на направление роста аксонов. Повышение концентрации биологически активных веществ в зоне поражения усиливает биосинтез, активируются процессы регенерации нервной и костной тканей. При этом повышается деятельность тканевых ферментов, нормализуется метаболизм белков и нуклеиновых кислот. Пассивные и активные движения сопровождаются афферентными и эфферентными импульсами и способствуют регенерации тканей в очаге поражения

3.Компенсация — процесс, объединяющий сложные и многообразные реакции по функциональному замещению или возмещению утраченных

или недостаточных функций. Компенсация нарушенных функций — это активный процесс, в ходе которого организм человека использует сложный комплекс различных, наиболее целесообразных в данной ситуации реакций, обеспечивающих наибольшую степень управляемости сегментами тела с целью оптимальной стратегии и тактики во взаимоотношениях с внешней средой.

Так, парез или паралич нижней конечности вызывает нарушение равновесия и ходьбы. Это влечет за собой изменение сигнализации от рецепторов вестибулярного аппарата, проприоцепторов мышц, рецепторов кожи конечностей и туловища, а также от зрительных рецепторов (принцип сигнализации дефекта). В результате переработки этой информации в ЦНС функция определенных моторных центров и мышечных групп меняется таким образом, чтобы восстановить в той или иной степени равновесие и сохранить возможность передвижения, хотя и в измененном виде. По мере увеличения степени повреждения сигнализация о дефекте может нарастать, тогда в компенсаторные процессы вовлекаются новые области ЦНС и соответствующие им мышечные группы (принцип прогрессирующей мобилизации запасных компенсаторных механизмов). В дальнейшем, по мере эффективной компенсации или устранения самого поражения, состав афферентного импульсного потока, поступающего в высшие отделы нервной системы, меняется, соответственно выключаются определенные отделы этой функциональной системы, ранее участвовавшие в компенсаторной деятельности, или включаются новые ее компоненты (принцип обратной афферентации этапов восстановления нарушенных функций). Сохранение достаточно стабильного анатомического дефекта после выздоровления будет давать о себе знать определенной комбинацией афферентации, поступающих в высшие отделы нервной системы, которые на этой основе обеспечат образование стабильной комбинации временных связей и оптимальную компенсацию, т.е. минимальную хромоту при данном поражении (принцип санкционирующей афферентации).

Компенсация, как и любая другая долговременная адаптационная реакция, может проходить четыре основные стадии.

Стадия срочной компенсации: компенсаторная гиперфункция специфической компенсирующей функциональной системы, выраженный синдром стресса. Если другие приспособительные реакции пораженного организма быстро ликвидируют функциональный дефект, то компенсаторные процессы ограничиваются этой стадией.

Переходная стадия от срочной компенсации к долговременной:

сочетание компенсаторной гиперфункции и синдрома стресса с активацией синтеза нуклеиновых кислот и белков в клетках специфической компенсирующей функциональной системы и формированием системного структурного следа. По мере развития этой стадии функциональный дефект, вызванный поражением, синдром стресса, дефицит энергии в клетках компенсирующей системы постепенно ликвидируются.

Стадия устойчивой долговременной компенсации: ликвидация или значительное уменьшение функционального дефекта, наличие сформировавшегося структурного следа в компенсирующей функциональной системе и минимальная активация синтеза белка в клетках этой системы, необходимая для обновления увеличивающейся массы структур.

Стадия функциональной недостаточности может развиваться при большом первоначальном функциональном дефекте, а также в результате дополнительных поражений организма.

На этой стадии происходит переход компенсаторного процесса в декомпенсацию за счет двух основных механизмов:

— при большой гипертрофии рост клеток несбалансирован и сопровождается избирательным отставанием массы структур, ответственных за ионный транспорт, энергообеспечение и использование энергии для осуществления физиологической функции;

— после длительного периода гиперфункции и гипертрофии в нервной системе, эндокринных железах и исполнительных органах может развиваться своеобразный комплекс локального изнашивания: снижение синтеза нуклеиновых кислот и белков, нарушение обновления структур, гибель части клеток и развитие органного склероза.

Формирование компенсаторных процессов при любом поражении организма во многом зависит от его предшествующего состояния и может быть стимулировано различными факторами. Наличие у человека многообразных двигательных навыков и развитие их в процессе тренировочных занятий способствуют компенсации при поражениях нервной системы. У лиц, тренированных физическими нагрузками, компенсация протекает более совершенно.

Три вида влияния коры, способствующих компенсаторной перестройке нижележащих отделов ЦНС:

— нисходящее влияние коры, определяющее возбудимость, лабильность, тонус и работоспособность подкорковых центров;

— безусловнорефлекторная деятельность коры, обеспечивающая совершенство осуществления безусловных рефлексов;

— условнорефлекторная деятельность коры, ее способность образовывать новые условные рефлексы, с помощью которых достигается наиболее совершенная компенсация.

Можно выделить три возможные структуры, которые обеспечивают компенсацию функций у больных с поражением нервной системы:

- сохранившиеся элементы поврежденной структуры;
- структуры, близкие в функциональном отношении;
- дополнительные структуры и механизмы.

Заместительные механизмы с вовлечением этих трех структур нередко выступают содружественно в компенсаторном акте, однако более вероятно их последовательное включение. Компенсация функций при различных поражениях нервной системы может стать фактором, закрепляющим восстановительные механизмы, возникающие в связи с реституцией и регенерацией, или основным фактором возмещения или замещения утраченных функций.

Саногенетическое значение процесса компенсации в восстановлении нарушенных функций велико, поскольку в отличие от процесса реституции компенсаторные механизмы могут протекать в течение значительно более длительного времени и совершенствоваться под влиянием физической тренировки. В процессе функциональной перестройки, направленной на компенсацию нарушенных функций, нервная система проявляется как единое целое посредством рефлекторных механизмов различной сложности, замыкающихся соответственно на разных ее уровнях:

- а) вегетативные ганглии;
- б) интегративно-координаторный аппарат спинного мозга;
- в) анализаторно-координаторный аппарат различных анализаторов;
- г) система анализаторов.

У больных с патологией нервной системы компенсаторные механизмы проходят, с точки зрения О. Г. Когана и др. (1988), следующие этапы: включение, формирование, совершенствование и стабилизацию.

Период включения начинается непосредственно после повреждения мозга. Вероятно, инициальный его момент — это отсутствие соответствующей афферентации в расположенные выше отделы ЦНС как специфическими, так и неспецифическими проводящими путями.

Формирование компенсации физиологически связано с поиском модели компенсаторного механизма, необходимого для замещения данной нарушенной функции. Организм человека в отличие от робота осуществляет активное решение подобной задачи не методом «проб и ошибок», а путем прогнозирования вероятного и потребного будущего,

в связи с чем в компенсаторный механизм сразу же включаются те системы, которые с наибольшей вероятностью и целесообразностью смогут компенсировать данный структурно-функциональный дефект.

Период совершенствования компенсаторных механизмов наиболее длителен и продолжается в течение всего восстановительного и резидуального периодов. Длительная тренировка компенсаторных механизмов (передвижение с помощью костылей, манипулятивная деятельность, контроль мочеиспускания и пр.) может обеспечить достаточную компенсацию утраченных функций, однако на определенной стадии дальнейшее совершенствование сложных рефлекторных механизмов уже не приводит к существенному изменению, т.е. наступает стабилизация компенсации.

В период стабилизации компенсации происходит динамически устойчивое уравнивание организма человека с определенным структурно-функциональным дефектом во внешней среде. Необходимое условие устойчивости компенсаций, возникающих при патологии нервной системы, — регулярная тренировка и использование компенсаторных механизмов (передвижение с помощью костылей, палочки, самостоятельно, самообслуживание, производственная деятельность и др.).

Тесная взаимосвязь и взаимообусловленность основных саногенетических механизмов (реституции, регенерации и компенсации) обеспечивают определенную степень восстановления физиологических функций организма и приспособления человека к окружающей среде с выполнением соответствующих социальных функций (трудовая деятельность, обучение, общение, само- и взаимообслуживание и др.). На восстановление именно этих основных саногенетических процессов должны быть направлены реабилитационные мероприятия, чтобы содействовать стимуляции реституционных, регенеративных и компенсаторных механизмов восстановления структуры и функции у больных с поражением нервной системы.

ГЛАВА 11. Функциональная система репродукции: структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и саногенез системы

Одним из основополагающих свойств живого организма, представляющего собой целостную систему, способную получать и использовать энергию, выполнять специфические функции, является способность к размножению (репродукции). **Репродукция** — процесс, который обеспечивает продолжение живых организмов созданием новых индивидов, сохраняющих основные черты того вида, к которому относятся. Существует определенное равновесие между двумя противоречивыми тенденциями — устойчивостью признаков, которые сохраняют единство вида в течение многих поколений, и эволюцией под влиянием условий внешней среды, обеспечивает приспособление с целью выживания. Репродукция взаимосвязана и взаимообусловлена половой функцией, которая представляет собой совокупность морфологических, физиологических и поведенческих приспособлений, делающих возможным половое воспроизведение в период зрелости.

Эта способность обусловлена наличием генетической программы, которая может передаваться по наследству. Генетическая информация содержится в ядре клетки в хромосомном материале (хроматине), который в рабочем состоянии разрыхлен и распределен по ядру хромосом (декондесированная форма). Хроматин состоит из наследственного вещества ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота): полимерная цепочка из последовательно соединенных молекул углевода дезоксирибозы с 4 азотистыми (нуклеотидными) основаниями: аденин (А), тимин (Т), гуанин (Г), цитозин (Ц). (первичная структура ДНК), Нить ДНК соединена с другой попарно и обе нити закручены в спираль (вторичная структура ДНК). Связь между нитями ДНК (соединение) возможна лишь строго определенная: А-Т, а Г-Ц (принцип комплементарности). Каждая нить ДНК различна, вследствие различной последовательности нуклеотидных оснований. Нуклеотидная последовательность ДНК кодирует первичную

структуру белков в виде триплетов нуклеотидов: сочетание трех нуклеотидов является кодом определенной АМК и все 20 АМК имеют свои коды. Фрагмент цепочки ДНК, состоящий из последовательной комбинации триплетов (по 3 нуклеотида), кодируют определенный белок (белок- последовательность АМК) и называется геном. Ген — наименьший участок цепочки ДНК, состоящий из последовательной комбинации триплетов и несущий информацию об аминокислотной последовательности какого-либо белка. В клетках организма человека может содержаться до 500000 структурных генов.

В конденсированной форме хроматин (спирали ДНК) наматываются на специальные ядерные белки-гистоны (третичная структура). А эти катушки образуют своего рода ожерелья, которые укладываются в виде петель в специальные тельца. Именно они называются хромосомами (четвертичная структура). У человека соматические клетки содержат 46 (23 пары) хромосом. Из них 2 (1 пара) половые хромосомы (определяют пол). У женщин — обе хромосомы одинаковы (XX), у мужчин — непарные (XY). В упакованном виде ДНК генетически неактивна. В этом состоянии и осуществляется перенос генетической информации в дочерние клетки (митоз). при разделении спирали ДНК на отдельные нитки (цепочки) на каждой нити достраивается из свободных нуклеотидных оснований недостающая цепочка, которая дублирует, вследствие принципа комплементарности, нуклеотидную последовательность бывшей парной цепи. Этот процесс репликации (удвоения и считывания информации) происходит каждый раз перед делением клетки. В результате чего образуется 2 набора наследственного вещества: один для исходной, а другой — для дочерней клетки. Таким образом, обеспечивается сохранение, самовоспроизведение и передача дочерним клеткам наследственной информации.

Репродукция как одно из главных свойств организма реализуется на разных организационных уровнях:

а) внутриклеточная репродукция (органеллы, мембраны, рецепторы клетки);

б) клеточная репродукция (однородная ткань- колония клеток);

в) органная репродукция (совокупность репродукций разнородных клеточных пулов с соотношением их временной и пространственной организации);

г) системная репродукция (функционально-морфологической организации разнородных органов и структур);

д) организменный (детородная функция).

Репродукция протяженный во времени физиологический процесс. Внутриклеточная репродукция самая быстрая, клеточная (время жизни клетки). Органная и системная (время развития и старения организма) и организменная (детородная) репродукция интегративная совокупная, имеющая возраст начала (половое созревание), пика (оптимальные границы репродуктивных возможностей) и конца. Таким образом, *функциональную систему репродукции* можно разделить на четыре подсистемы: 1.Клеточной репродукции; 2.Тканевой репродукции; 3.Системной репродукции; 4.Организменной репродукции.

Внутриклеточная, клеточная и тканевая репродукция (регенерация, гипертрофия, гиперплазия) была представлена ранее в разделах, посвященных описанию клеточной и тканевой функциональным систем. Системная репродукция была представлена при описании формирования функциональных систем виде процесса -системогенеза. Поэтому остановимся подробно на описании репродукции организменного уровня.

I. ПОДСИСТЕМА РЕПРОДУКЦИИ ОРГАНИЗМА

Организменная репродукция осуществляется на основе половой функции как следствие активности половых желез. Отличительной особенностью репродуктивной функции человека от других физиологических функций организма является то, что ее нормальное функционирование проводит к слиянию половых клеток мужского и женского организмов в процессе половой репродукции. Способность человека как вида передавать одну половину генетической информации будущего поколения от отца к матери обеспечивается физиологическими особенностями репродуктивной функции мужского организма. Репродуктивная функция женского организма обеспечивает процесс фертилизации, внутриутробное развитие плода, рождение ребенка и его вскармливание грудным молоком.

Следует отметить, что у человека разграничения половой и воспроизводительной функции выражено в большей степени, чем у любого вида живых организмов, что объясняется развитием активности. У самок животных в период реализации половой функции возможны только два состояния — беременности и лактации. У женщин же психический контроль сексуальности и осознание размножения (беременность) делает возможным и третий, промежуточный, состояние, при котором выражена только половая функция, а репродуктивная функция носит лишь потенциальный характер. Репродуктивная система человека включает в себя четыре морфологических звена: 1) центральную нервную

систему; 2) гипофиз; 3) половые железы (гонады); 4) органы и периферические ткани, на которые воздействуют половые гормоны.

Деятельность ФС репродукции регулируется гормонами с высокой биологической активностью и избирательностью действия. Гуморальные связи между органами ФС синхронизируют их работу, оказывая стимулирующее или тормозящее действие на работу строго определенного органа или даже только его части, хотя разносится сосудистой системой по всему организму. Многие половые органы и их части вырабатывают гормоны, которые оповещают все остальные отделы о том, что происходит в них. Схематично можно представить себе работу половой системы как последовательность этапов, на каждом из которых вырабатывается определенный гормон, служащий сигналом (пусковым механизмом) для следующего этапа. Весь процесс протекает подобно цепной реакции — от начала созревания очередной порции половых клеток до выведения их из организма (у мужской особи) или до беременности и родов (у женской особи); далее следует период покоя. Он наступает вслед за разрушением неоплодотворенных яйцеклеток). От начала половой зрелости до старости вся цепочка событий повторяется многократно с определенными интервалами. Такое ритмичное функционирование называется циклическим, а вся сумма процессов — циклом, в данном случае — половым циклом. В зависимости от того, каковы интервалы между периодами половой активности, различают поли- и моноциклические виды животных. У моноциклических организмов половая активность и готовность к спариванию наступает один раз в году (волки и другие виды диких псовых); у полициклических — более одного цикла в год (человек).

1. Морфофункциональное строение и основные функции.

1.1. Рецепция результата.

Основными рецепторами результата в ФС репродукции являются рецепторы клеточного ядра и органелл (синтез белка и нуклеиновых кислот) органов и тканей. Рецепторы располагаются на цитоплазматической мембране и затем поступают в ядро клетки, связываясь с ДНК. Ядро гормонально зависимой клетки является акцептором не только гормонов, но и других аминокислот (инсулин, глюкагон и др.). ДНК после связи с гормонами оказывает специфическое действие на метаболизм. Взаимосвязь желез внутренней секреции, входящих в систему регуляции репродуктивной функции, и органов — мишеней определяется, прежде всего, именно этими специфическими рецепторами. Рецепторы к половым гормонам локализованы во всех

клетках ФС репродукции. В регуляции репродуктивной ФС выделяют пять уровней, которые действуют по принципу прямой и обратной связи благодаря наличию во всех звеньях цепи рецепторов к половым и гонадотропным гормонам.

Первым (высшим) уровнем являются кора головного мозга, прежде всего, ее передние отделы, гипоталамус и экстрагипоталамические церебральные структуры, лимбическая система, гиппокамп, миндалевидное тело, в нейронах которых расположены рецепторы к половым гуморальным влияниям. В настоящее время в коре головного мозга, в гипоталамусе и экстра — и гипоталамических структурах выявлены специфические рецепторы к половым гормонам. Кроме того, в ответ на внешние и внутренние раздражители в коре и подкорковых структурах посредством включения широкого спектра центральных рецепторов сенсорных зон происходят синтез и выделение нейротрансмиттеров и нейропептидов, которые влияют, прежде всего, на специфические рецепторы гипоталамуса, способствуя синтезу и выделению гонадотропин-рилизинг гормона. Так, норадреналин, ацетилхолин и ГАМК стимулируют их выброс, а дофамин и серотонин оказывают противоположное действие.

В ЦНС имеются также рецепторы обратной афферентации к нейропептидам (эндогенные опиоидные пептиды, кортикотропин-рилизинг фактор и галанин), которые инициируют гипоталамус на реализацию репродуктивной функции, а также влияют на сбалансированность функционирования всех звеньев репродуктивной системы.

Таким образом, главным рецептивным полем, осуществляющим обратную афферентацию, имеющим непосредственное отношение к формированию половой мотивации является гипоталамус. В опытах на животных доказано, что разрушение переднего и заднего отделов гипоталамуса (особенно мамилярных тел) ведет к исчезновению полового поведения и изменения половых желез и полового аппарата. Раздражение гипоталамической области стимулирует у самок секрецию эстрогенов и овуляцию, вызывает у самцов эрекцию полового члена и эякуляцию.

В гипоталамусе наличествуют специальные белки-рецепторы, которые избирательно связываются с половыми гормонами, циркулирующими в крови, обеспечивая инициацию и реализацию специфического гормонального эффекта в нервной клетке. Рецепторные белки являются одним из звеньев молекулярного механизма половой дифференцировки гипоталамуса. Они формируют два центра регуляции секреции гонадотропинов и полового поведения, которые

дифференцируются по мужскому или женскому типу в зависимости от уровня андрогенов и эстрогенов в крови. Количество белков-рецепторов к эстрадиолу и тестостерону в гипоталамусе будущего взрослого организма определяет половую дифференцировку мозга. В свою очередь, уровень рецепторов у половозрелых животных является регулятором степени эффекта полового гормона на биохимические реакции, лежащие в основе физиологических процессов, протекающих в организме. В формировании половых мотиваций принимают участие также рецепторы в лимбических структурах мозга, особенно амигдала и септума. Например, разрушение амигдалы сопровождается повышением половой активности (гиперсексуальность) животных. Таким образом, половые мотивации и их удовлетворения являются сложными интегративными актами, которые инициируют множество разнородных рецепторов различных отделов центральной, висцеральной и соматической нервной системы на разных их уровнях.

1.2. Обратная афферентация.

Многоступенчатая и мультифазная реализация ФС репродукции базируется, в основном, на гуморальной сигнализации, которая обеспечивается половыми гормонами. Так как интенсивность их секрецией напрямую определяется отрицательной обратной связью, то можно считать, что именно они, в основном, определяют функции «обратной афферентации». Главными агентами, осуществляющими обратную афферентацию являются половые гормоны:

а) *андрогены* — общее собирательное название группы стероидных гормонов (тестостерон), производимых половыми железами (семенниками у мужчин и яичниками у женщин) и корой надпочечников;

б) *эстрогены* — общее собирательное название подкласса стероидных гормонов, производимых, в основном, фолликулярным аппаратом яичников у женщин. Внебольших количества эстрогены производятся также яичками у мужчин и корой надпочечников у обоих полов.

Стероидные гормоны андрогены, эстрогены и прогестины образуются в последовательных ферментативных цитоплазматических реакциях. Начиная с холестерина или, в некоторых случаях, с ацетата, формируется основная стероидная молекула. Результатом нескольких молекулярных превращений (отщепление боковой цепи, гидроксирования, дегидрогенации и ароматизации) является образование различных стероидных гормонов.

Андрогены (тестостерон и его производные) вызывают появление или развитие мужских вторичных половых признаков. Они оказывают сильное анаболическое и антикатаболическое действие, повышают синтез белков и тормозят их распад, повышают утилизацию глюкозы клетками за счёт повышения активности гексокиназы и других гликолитических ферментов. Они увеличивают мышечную массу и силу, способствуют снижению общего количества подкожного жира и уменьшению жировой массы по отношению к мышечной массе, понижают уровень холестерина и липидов в крови, тормозят развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, но в меньшей степени, чем эстрогены. Андрогены повышают возбудимость психосексуальных центров ЦНС, либидо (сексуальное влечение) у обоих полов, частоту и силу эрекций полового члена у мужчин, силу эрекции клитора у женщин. У женщин андрогены в характерных для мужчин концентрациях вызывают частичную атрофию молочных желез, матки и яичников, прекращение менструаций и овуляций, бесплодие.

Механизм реализации «обратной афферентации» тестостерона обусловлен его проникновением внутрь клетки, превращением в более активную форму (дигидротестостерон) и дальнейшим связыванием с рецепторами ядра и органелл, что приводит к изменению в клетке процессов синтеза белка и нуклеиновых кислот.

Секреция тестостерона регулируется лютеинизирующим гормоном аденогипофиза, продукция которого возрастает в период полового созревания. При увеличении содержания в крови тестостерона по механизму отрицательной обратной связи тормозится выработка лютеинизирующего гормона. Уменьшение продукции обоих гонадотропных гормонов — фолликулостимулирующего и лютеинизирующего, происходит также при ускорении процессов сперматогенеза.

Эстрогены (эстрадиол, эстриол и эстрон) оказывают сильное феминизирующее влияние на организм. Они стимулируют развитие матки, маточных труб, влагалища, стромы и протоков молочных желез, пигментацию в области сосков и половых органов, формирование вторичных половых признаков по женскому типу, рост и закрытие эпифизов длинных трубчатых костей. Способствуют своевременному отторжению эндометрия и регулярным кровотечениям, подавляют лактацию, угнетают резорбцию костной ткани, стимулируют синтез ряда транспортных белков (тироксинсвязывающий глобулин, транскортин, трансферрин, протеин, связывающий половые гормоны),

фибриногена. Оказывают прокоагулянтное действие, индуцируют синтез в печени витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), снижают концентрацию антитромбина III. Эстрогены повышают концентрации в крови тироксина, железа, меди. Оказывают антиатеросклеротическое действие, увеличивают содержание ЛПВП, уменьшает ЛПНП и холестерина (уровень триглицеридов возрастает).

Механизм реализации обратной афферентации эстрогенами заключается в образовании в клетках органов-мишеней комплекса со специфическими рецепторами (обнаружены в различных органах: в матке, влагалище, мочеиспускательном канале, молочной железе, печени, гипоталамусе, гипофизе и т. д.). Комплекс рецептор-лиганд взаимодействует с эстроген-эффекторными элементами генома и специфическими внутриклеточными белками, индуцирующими синтез м-РНК, белков, высвобождение клеточных цитокинов и факторов роста. Эстрогены модулируют чувствительность рецепторов к прогестинам и симпатическую регуляцию тонуса гладкой мускулатуры, стимулируют переход внутрисосудистой жидкости в ткани и вызывают компенсаторную задержку натрия и воды. В больших дозах препятствуют деградации эндогенных катехоламинов, конкурируя за активные рецепторы к ним.

Эстрогены образуются в организме путем сложной ферментативной реакции из андрогенов. Эстрадиол образуется из тестостерона, а эстрон из андростендиона под воздействием фермента ароматазы. Эстрон по эффективности имеет более слабый эффект, чем эстрадиол и после менопаузы его уровень преобладает над эстрадиолом.

Прогестерон вырабатывается на ранних этапах синтеза стероидных гормонов. Его содержание в крови значительно только у женщин и только после овуляции, когда выработка стероидов яичниками изменяется и относительный ферментативный блок приводит к продукции и секреции большого количества прогестерона. Основное назначение прогестерона заключается в подготовке эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Под действием этого гормона усиливается пролиферация и секреторная активность клеток эндометрия, в цитоплазме накапливаются липиды и гликоген, усиливается васкуляризация. Усиление пролиферации и секреторной активности происходит также в молочных железах, что приводит к увеличению их размера. Во время беременности отмечается высокая и постоянно растущая концентрация прогестерона, что чрезвычайно важно для сохранения беременности. Под влиянием

прогестерона незначительно повышается температура тела и вентиляционная реакция на CO₂.

Лютеинизирующий гормон и фолликулостимулирующий гормон (гонадотропины- ЛГ и ФСГ) — гликопротеины, вырабатываемые передней долей гипофиза и напоминающие по строению хорионический гонадотропин (гормон плаценты во время беременности) и соматотропный гормон (стимуляция роста организма). Подобно другим белковым гормонам, у этих гликопротеиновых молекул короткий период полусуществования. Названия фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов происходят от их воздействия на женский организм, но эти же гормоны присутствуют и у мужчин. В организме мужчин ЛГ стимулирует выработку тестостерона, а ФСГ — образование спермы.

Под действием ФСГ созревающие фолликулы секретируют всё возрастающие количества эстрогенов, среди которых наибольшее значение имеет эстрадиол, а также на их клетках экспрессируются и рецепторы к ЛГ. В результате к моменту созревания фолликула повышение уровня эстрадиола становится настолько высоким, что это приводит к активации гипоталамуса по принципу положительной обратной связи и интенсивному высвобождению ЛГ и ФСГ гипофизом. Этот всплеск уровня ЛГ запускает овуляцию, при этом не только высвобождается яйцеклетка, но и инициируется процесс лютеинизации — превращения остаточного фолликула в жёлтое тело, которое в свою очередь начинает вырабатывать прогестерон для подготовки эндометрия к возможной имплантации. ЛГ необходим для поддержания существования жёлтого тела примерно в течение 14 дней. В случае наступления беременности лютеиновая функция будет поддерживаться действием гормона трофобласта — хорионического гонадотропина. ЛГ также стимулирует клетки теки в яичниках, которые обеспечивают продукцию андрогенов и предшественников эстрадиола.

У мужчин ЛГ оказывает влияние на клетки Лейдига яичек и отвечает за выработку тестостерона, который оказывает влияние на сперматогенез и является главным «мужским» гормоном. Выделение ЛГ находится под контролем ритмичных выбросов гипоталамусом гонадолиберина, частота которых по принципу обратной связи находится в зависимости от выделения гонадами эстрогенов.

Гипоталамический гонадотропинрилизинг-гормон (ГнРГ) представляет собой полипептид, который секретирется гипоталамусом в импульсном режиме в гипоталамо-гипофизарную портальную систему.

Такой способ секреции позволяет поддерживать относительно высокую пульсовую концентрацию этого рилизинг-гормона, доставляемого к гонадотропам передней доли гипофиза. Выделение ГнРГ из гипоталамуса регулируется рядом факторов, включая нейротрансмиттеры: норадреналин, который стимулирует секрецию, и допамин, который ее подавляет. Эндорфины также снижают секрецию ГнРГ. Он стимулирует секрецию ФСГ и ЛГ. Секреция ЛГ постоянно поддерживается пульсирующими выбросами ГнРГ. Секреция ФСГ контролируется и другими гормонами, включая эстроген и ингибин, которые угнетают его выделение. Благодаря этим модулирующим факторам в присутствии ГнРГ не секретируются большие количества ФСГ. ГнРГ имеет очень короткий период полусуществования и не обнаруживается в значительном количестве в системном кровообращении. Для стимуляции секреции гонадотропина ГнРГ должен поступать к гонадотропам в пульсовом режиме, короткий период полусуществования ГнРГ облегчает этот процесс. Длительная инфузия ГнРГ или введение его долгоживущего аналога приводят после начального эпизода стимуляции к подавляющей регуляции, что значительно снижает гонадотропную секрецию.

1.3.«Исполнительные структуры».

Половые клетки организма обособляются от соматических клеток очень рано, еще до начала формирования тканей и органов организма (первичные половые клетки). Они долгое время не претерпевают никаких изменений: не делятся, не продуцируют никаких веществ, не приобретают специфических черт (не дифференцируются), в то время как все остальные клетки организма постоянно изменяются и обновляются (гибель старых и появление новых клеток). Когда начинают функционировать половые железы организма в них начинается процесс превращения первичных половых клеток в гаметы (зрелые половые клетки; клетки, способные к оплодотворению). Он состоит из нескольких этапов. На первом — исходные клетки размножаются путем обычного деления, так что число их увеличивается, но при этом сохраняется двойной (диплоидный) набор хромосом, точно такой же как во всех остальных клетках тела. На втором этапе клетки растут, накапливают энергию и питательные вещества, необходимые для развития будущего организма. Далее следует период созревания, во время которого половые клетки вновь делятся (проходят два деления подряд), но уже другим способом, так что набор их хромосом становится одинарным (гаплоидным). И последний этап — формирование специфических органоидов, необходимых для осуществления оплодотворения; к их числу относятся оболочки клеток, которые имеют

сложное строение и целый ряд специальных функций, например, жгутик сперматозоида и другие. Таким образом гаметы (зрелые половые клетки) отличаются от других клеток строением и одинарным набором хромосом. Покинув половую железу, они не способны самостоятельно поддерживать жизнедеятельность и существуют благодаря секретам половой системы и то недолго; если оплодотворение не происходит они гибнут и разрушаются. На путь необратимых изменений (после которых возможны только либо слияние двух гамет, либо их гибель) вступают не сразу все половые клетки, имеющиеся в организме, они включаются в этот процесс постепенно, так что гонады производят гаметы с более (у самок) или менее (у самцов) строгой периодичностью.

Половые железы начинают функционировать тогда, когда организм завершит основные этапы формирования всех систем органов. Начало работы половой системы означает достижение половой зрелости и примерно маркирует переход во взрослое состояние. Поскольку гонады вырабатывают клетки, готовые к оплодотворению, говорят, что особь становится способной к размножению и это действительно так. Однако способность еще не означает готовность. У многих животных, равно как и у человека, начале периода полового созревания не совпадает с возрастом, в котором организм становится готовым к реальному участию в размножении.

В мужских половых железах (яички) происходят процессы сперматогенеза и образование мужских половых гормонов — андрогенов. Сперматогенез осуществляется за счет деятельности сперматогенных эпителиальных клеток, которые содержатся в семенных канальцах. В мужском организме мейотическое деление сперматогенных клеток происходит постоянно на протяжении всей жизни после начала периода полового созревания (пубертатный период).. В мужских половых железах (в яичках в возрасте до 10—11 лет) обычно отсутствуют активные гландулоциты (клетки Лейдига), в которых вырабатываются андрогены. Выработка андрогенов происходит в интерстициальных клетках — гландулоцитах (клетки Лейдига), локализующихся в интерстиции между семенными канальцами и составляющих примерно 20% от общей массы яичек.

Женские половые железы (яичник) расположены в брюшной полости. Яичники прикрепляются к матке с помощью яичниковых связок и примыкают к ипсилатеральной фаллопиевой трубе и фимбриям. Кровеносные, лимфатические сосуды и нервы входят в яичник через так называемые ворота. Артериальное снабжение обеспечивается ветвями

яичниковой и маточной артерий. Венозный отток осуществляется в вены яичника. Основной функциональной единицей яичника является фолликул, находящиеся на разных стадиях развития. При рождении уже имеется большое, но определенное их количество. Эти группы незрелых клеток известны как примордиальные фолликулы и состоят из ооцита, который остановился на стадии диплотены мейотической профазы и окружен слоем или скоплениями гранулезных клеток. Базальная мембрана покрывает гранулезные клетки и отделяет фолликулы друг от друга и от окружающей овариальной ткани.

Продолжительный процесс фолликулярного развития завершается инволюцией многих из них, и к пубертатному возрасту остается только около 400 000 фолликулов. Примерно 400 из них достигают полного развития с выделением ооцита во время менструального периода. По мере созревания фолликулы увеличиваются в размерах с формированием прозрачной зоны, мембрано-подобного слоя, который образуется гранулезными клетками, окружающими ооцит. В ооците гаплоидное число хромосом образуется непосредственно перед овуляцией яйцеклетки из фолликула. При дальнейшем развитии фолликула в присутствии гонадотропинов происходит выраженная пролиферация окружающих его клеток гранулезы. В развивающемся фолликуле, внутри пролиферирующих гранулезных клеток, образуется пространство, заполненное жидкостью. По мере того, как это пространство — полость или синус — увеличивается, фолликул достигает 2—2,5 см в диаметре. Это — преовуляторная стадия развития фолликула. Процесс созревания завершается овуляцией, которая сопровождается разрывом фолликула и выходом ооцита. После овуляции полость заполняется кровью, а оставшаяся структура называется геморрагическим телом. Кровеносные сосуды из поверхностного слоя прорастают в гранулезный слой, ранее не имевший сосудов.

Цвет и функция гранулезных клеток после овуляции изменяются. Теперь уже желтая структура, желтое тело, секретирует эстроген и прогестерон. Если яйцеклетка оплодотворяется и наступает беременность, стимуляция желтого тела обеспечивает выработку эстрогена и прогестерона для ее развития. Если в течение 14 дней беременность не возникает, фолликул становится гормонально неактивным и замещается фиброзной тканью. Снаружи от базальной мембраны каждого фолликула располагается слой поверхностных клеток, продуцирующих стероидные гормоны. Поверхностные клетки во взаимодействии с клетками гранулезы вырабатывают эстроген. Секреция этого гормона характеризуется определенной цикличностью, связанной с изменением продукции

гипофизарных гонадотропинов в течение менструального цикла. Эстрогены, помимо яичников, в небольшом количестве могут также вырабатываться в сетчатой зоне коркового вещества надпочечников. Во время беременности секреция эстрогенов существенно увеличивается за счет гормональной активности плаценты. Наиболее активным представителем этой группы гормонов является β -эстрадиол. Прогестерон представляет собой гормон желтого тела; его продукция возрастает в конце менструального цикла.

У взрослых женщин и мужчин функция половых желез регулируется механизмом обратной связи. Мужская половая система функционирует подобно оси гипоталамус-гипофиз-надпочечник или гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа. Конечные образуемые ею продукты, тестостерон и ингибин, контролируют собственную выработку по механизму отрицательной обратной связи. Женская ось отличается, по крайней мере, тремя особенностями: 1) сложное соотношение механизмов положительной и отрицательной обратной связи приводит к возникновению менструального цикла; 2) продукция гонадотропина плацентой во время беременности контролирует функцию половых желез и 3) запрограммированное угасание функции конечного органа, яичника, приводит к возникновению менопаузы и синдрома гормональной недостаточности. Другие органы ФС репродукции будут рассмотрены ниже при рассмотрении фаз реализации полового и репродуктивного цикла.

1.4.Центральная архитектура.

В строении центральной архитектуры и регуляции репродуктивной ФС выделяют пять уровней, которые действуют по принципу прямой и обратной связи благодаря наличию во всех звеньях цепи рецепторов к половым и гонадотропным гормонам. Управленческое решение может вырабатываться на любом уровне, только степень охвата и уровень реализации будет опосредован уровнем замыкания рефлекторной цепи. Таким образом, половые мотивации и их удовлетворение являются сложными интегративными актами, в которых участвуют различные отделы нервной системы, расположенных на разных ее уровнях.

Первым (высшим) отделом регуляции репродуктивной ФС и «центральной архитектуры» являются кора головного мозга, прежде всего, ее передние отделы, гипоталамус и экстрагипоталамические церебральные структуры, лимбическая система, гиппокамп, миндалевидное тело. Различные отделы коры головного мозга и другие структуры мозга осуществляют регуляторные восходящие влияния на центры гипоталамуса. О роли высших отделов ЦНС в регуляции

менструального цикла хорошо известно. Так, прекращение менструаций при стрессах, при очень большом желании иметь беременность или при боязни забеременеть у женщин с неустойчивой психикой. В ответ на внешние и внутренние раздражители в коре и подкорковых структурах происходят синтез и выделение нейротрансмиттеров и нейропептидов, которые влияют прежде всего на гипоталамус, способствуя синтезу и выделению рилизинг-гормона. Корой головного мозга выделяются эндогенные опиодные пептиды (ЭОП): энкефалины, эндорфины и динарфины, которые оказывают воздействие на гипоталамус при реализации репродуктивной функции. Церебральные нейротрансмиттеры регулируют выработку гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ): норадреналин, ацетилхолин и ГАМК стимулируют их выброс, а дофамин и серотонин оказывают противоположное действие.

Особое значение имеют связи с образованиями лимбико-ретикулярного комплекса и новой корой, т.е. с областями мозга, осуществляющими высшую нервную деятельность, вегетативную регуляцию и регуляцию эмоций. В формировании половых мотиваций принимают участие также лимбических структурах мозга, особенно амигдала и септума, Например, разрушение амигдалы сопровождается повышением половой активности (гиперсексуальность) животных..

Вторым уровнем регуляции репродуктивной ФС, относящимся также к «центральной архитектонике» и имеющим непосредственное отношение к формированию половой мотивации, является гипоталамус. В опытах на животных доказано, что разрушение переднего и заднего отделов гипоталамуса (особенно мамилярных тел) ведет к исчезновению полового поведения и изменения половых желез и полового аппарата. Раздражение гипоталамической области стимулирует у самок секрецию эстрогенов и овуляцию, вызывает у самцов эрекцию полового члена и эякуляцию.

Нейроны гипоталамуса, обладающие свойствами как нейронов, так и эндокринных желез, секретируют стимулирующие (либерины) и блокирующие (статины) нейрогормоны. Их деятельность тесно связана с функцией гипофиза. В эмбриогенезе секретирующие нейроны происходят из обонятельной зоны мозга и мигрируют в дугообразное ядро. Это перемещение происходит под воздействием специфического белка, присутствие которого необходимо для нормального развития. Нейроны дугообразного ядра гипоталамуса секретируют ГнРГ, содержащие фолликулостимулирующий (РГФСГ — фоллиберин) и лютеинизирующий (РГЛГ — люлиберин) гормоны, которые, в свою очередь, воздействуют на гипофиз. Нейроны, секретирующие ГнРГ, находятся под влиянием ряда

нейротрансмиттеров и гормонов, в том числе допамина, пролактина, катехоламинов, эндорфинов и половых стероидных гормонов.. После секреции ГнРГ переносится гипоталамо-гипофизарной воротной системой в переднюю долю гипофиза,

Рилизинг-гормон ЛГ (РГЛГ — люлиберин) стимулируют выделение гонадотрофами не только ЛГ, но и ФСГ. В связи с этим принят один термин для гонадотропных либеринов — гонадотропин-релизинг гормон (ГнРГ), по сути являющийся синонимом РГЛГ. Секреция ГнРГ генетически запрограммирована и носит пульсирующий (цирхоральный) характер: пики усиленной секреции гормона продолжительностью несколько минут сменяются 1—3-часовыми интервалами относительно низкой секреторной активности. Частота и амплитуда секреции ГнРГ в преовуляторный период на фоне максимального выделения эстрад иола значительно больше, чем в раннюю фолликулярную и лютеиновую фазы. Гипофизотропная функция гипоталамуса достаточно автономна и может осуществляться даже в условиях повреждения нервных связей промежуточного мозга.

К третьему уровню регуляции ФС репродукции, относящимся также к «центральной архитектонике» является передняя доля гипофиза (аденогипофиз), в котором синтезируются фолликулостимулирующий гормон, или фоллитропин (ФСГ); лютеинизирующий, или лютропин (ЛГ); пролактин (ПрЛ); адренкортикотропный (АКТГ); соматотропный (СТГ); тиреотропный или тиролиберин (ТТГ). Гонадотропины, в свою очередь, стимулируют выработку половых стероидных гормонов гонадами и подготавливают гаметы для репродукции. ФСГ, ЛГ, ПрЛ воздействуют на яичник. ПрЛ стимулирует рост молочных желез и лактацию, контролирует секрецию прогестерона желтым телом путем активации образования в них рецепторов к Л Г. Синтез ПрЛ аденогипофизом находится под тоническим блокирующим контролем дофамина, или пролактинингибирующего фактора. Ингибция синтеза ПрЛ прекращается во время беременности, лактации. Основным стимулятором синтеза ПрЛ является синтезируемый в гипоталамусе ТТГ. Остальные гормоны гипофиза влияют на соответствующие их названию железы внутренней секреции. Только при сбалансированном выделении каждого из гормонов гипофиза возможна нормальная функция репродуктивной системы.

К четвертому уровню регуляции репродуктивной ФС относятся периферические эндокринные органы (яичники, надпочечники, щитовидная железа). Основная роль принадлежит яичникам, а другие железы выполняют собственные специфические функции, одновременно поддерживая нормальное функционирование репродуктивной системы.

Пятый уровень регуляции репродуктивной функции составляют чувствительные к колебаниям уровней половых стероидов внутренние и внешние отделы репродуктивной системы (матка, маточные трубы, слизистая оболочка влагалища), а также молочные железы. Наиболее выраженные циклические изменения происходят в эндометрии.

Два последних уровня морфологически не относят к «центральной архитектонике»,

но замкнутость и цикличность системы, регулирующей репродуктивную функцию, определяется прямой и обратной связью между отдельными звеньями на каждом уровне. Так, ФСГ, благодаря рецепторам в фолликулярных клетках яичника, стимулирует выработку эстрогенов (прямая связь). Эстрогены, накапливаясь в большом количестве, блокируют выработку ФСГ (обратная связь).

Во взаимодействии звеньев регуляции репродуктивной системы различают «длинную», «короткую» и «ультракороткую» петли. «Длинная» петля — воздействие через рецепторы гипоталамо-гипофизарной системы на выработку половых гормонов. «Короткая» петля определяет связь между гипофизом и гипоталамусом, «ультракороткая» петля — связь между гипоталамусом и нервными клетками, которые осуществляют локальную регуляцию с помощью нейротрансмиттеров, нейропептидов, нейромодуляторов и электрических стимулов.

Главным продуктом деятельности «центральной архитектоники» является формирование половой мотивации. *Половая мотивация* — физиологический механизм активирования хранящихся в памяти следов (энграмм) информации о внешних объектах, которые способны удовлетворить имеющуюся у организма сексуальную потребность, и информации о тех действиях, которые способны привести к ее удовлетворению.

1.5. Полезный приспособительный результат.

Полезный приспособительный результат ФС репродукции может иметь разный уровень и разную стадию. Различают следующие стадии реализации ФС репродукции: а) *половое созревание*, б) *формирование половой мотивации*, в) *реализации половой мотивации (половой акт)*, г) *оплодотворение*, д) *беременность*, е) *роды*, з) *вскармливание младенца молоком и его воспитание*.

Препубертатная фаза (созревание) начинается после 6—7 лет, когда происходит созревание надпочечников с быстрым повышением концентрации надпочечниковых андрогенов, которые воздействуют на гипоталамус и стимулируют созревание гипоталамо-гипофизарной

системы. Фактор, вызывающий скачкообразный подъем уровня надпочечников андрогенов, не известен. Дискутируется возможная роль пролактина или другой специфической гипофизарной фракции, которая, возможно, обладает гормональной активностью, подобной лютеинизирующему гормону.

Выполняя «команду» гипоталамуса гипофиз увеличивает секрецию гонадотропинов. В период полового созревания происходит, с одной стороны, развитие и созревание различных гамет у индивидов мужского и женского пола, а с другой — выработка гормонов, под влиянием которых создаются прямо или косвенно оптимальные морфологические, эндокринно-метаболические и поведенческие условия, которые дают возможность сливаться гаметам в процессе оплодотворения и образовывать яйцеклетку. Уже на самых ранних стадиях развития половые гормоны проявляют свою активность, которая продолжается в течение всей жизни.

В период половой зрелости половая функция полноценно развита и делает возможным размножение. В это время половые гормоны влияют не только непосредственно на половые органы-мишени, но и на организм в целом. Вследствие этого становится возможным оплодотворение яйцеклетки и создаются оптимальные условия для развития и дальнейшего роста плода. У мужчин в это время сперматогенез достигает оптимального уровня (как в количественном, так и в качественном отношении), а у женщин наблюдаются регулярные овуляторные циклы, отмечается максимальная приспособительная способность всех органов и систем, которая обеспечивает адаптацию к обусловленному беременностью физиологической нагрузки. В период половой зрелости обеспечиваются лучшие психофизиологические условия для размножения.

Формирование и механизмы половой мотивации определяет половое поведение. Как отмечалось, под мотивацией следует понимать обусловленное той или иной потребностью организма эмоционально окрашенное возбуждение, которое избирательно объединяет нервные элементы различных уровней мозга, направленное на удовлетворение исходной потребности. Каждая мотивация имеет специальные внутренние раздражители и четко очерченный биологическое значение. Исходя из этого критерия, можно считать, что при формировании половой мотивации таким доминирующим внутренним раздражителем является отклонение уровня гипофизотропных гормонов гипоталамуса, гонадотропных гормонов аденогипофиза и половых гормонов.

Половая мотивация (формирование доминантных очагов возбуждения в разных отделах ЦНС) включает врожденный и целенаправленный

компоненты. Последний формируется на протяжении всей жизни в зависимости от индивидуального опыта. У человека в результате развития второй сигнальной системы и социальной жизни на биологическую половую мотивацию наслаивается психологическая мотивация, которая обеспечивает удовлетворение исходной потребности в социальных рамках. В формировании и реализации половой мотивации участвуют практически почти все уровни ЦНС. Так, за счет специальных механизмов у самцов обеспечиваются эрекция полового члена и эякуляция, самка приобретает соответствующей позы и т.п.. Вместе с тем половое влечение и соответствующее поведение формируются другими, несколько сложнее механизмами: половыми реакциями.

К половым реакциям у мужчин относятся эрекция полового члена, эмиссия семенной жидкости (спермы и секретов придаточных половых желез) в задние отделы мочеиспускательного канала и эякуляция этой жидкости из передних отделов мочеиспускательного канала.

Эрекция полового члена связана с расширением артерий пещеристых тел полового члена и губчатого тела мочеиспускательного канала. Венозные синусы, из которых состоит пещеристых тканей, наполняются кровью, давление в них повышается и они максимально расширяются. При этом венозный отток из пещеристых тканей прекращается (вследствие сжатия вен полового члена в области его билочной оболочки). Расширение артерий обусловлено возбуждением парасимпатических волокон тазовых нервов, клеточные тела которых находятся в крестцовых сегментах (S2-S4) спинного мозга. Эти нейроны возбуждаются рефлекторным путем вследствие притока афферентных сигналов от внешних половых органов и соседних тканей, а также вследствие психических воздействий, опосредованных главным образом корой и лимбических структурах головного мозга. Наибольшее количество механорецепторов локализуется в области головки полового члена. Адекватное их раздражение возникает при скользящих движениях (фрикциях) полового члена во время полового акта. Важную роль в возбуждении рецепторов головки играет увлажнение поверхности влагалища и полового члена, которое происходит за счет рефлекторного трансудации со стенок влагалища и секреции бульбоуретральных желез (у мужчин).

Эрекция и эякуляция является кульминацией полового акта у мужчин. Возбуждение, которое все возрастает (вследствие суммации), во время полового акта передается афферентными волокнами полового и тазового нервов к сакральным отделам спинного мозга и в составе симпатических нервов — до тораколумбальных его отделов. Благодаря рефлекторному

возбуждению симпатических волокон сокращаются придаток яичка, семявыносящие протоки, семенные пузырьки и предстательная железа. Вследствие этого семенная жидкость выбрасывается в задние отделы мочеиспускательного канала, а сокращение внутреннего сфинктера мочевого пузыря, которое одновременно возникает, предотвращает попадание семенной жидкости в мочевой пузырь. Возбуждение парасимпатических и симпатических волокон, которые иннервируют половые органы, при эмиссии достигает максимума. Это сопровождается ритмичными сокращениями мышц, которые граничат с пещеристых и губчатого телами, а также мышц тазового дна. Благодаря этим сокращениям семенная жидкость выбрасывается из задних отделов мочеиспускательного канала в передней и далее. Одновременно с этим ритмично сокращаются мышцы туловища и таза, что способствует попаданию семенной жидкости в проксимальных влагалища и шейку матки. Аfferентная импульсация, возникающая при прохождении семя через отверстие симьявикидных протоков, замыкается в ядрах таламуса. По мнению многих ученых, здесь находится выше чувствительный центр оргазма (любоэрасних ощущений), которыми сопровождается эякуляция.

Половые реакции у женщин — половое возбуждение, сопровождается изменениями в наружных половых органах: большие половые губы расходятся, переполняются венозной кровью, набухают также малые половые губы и клитор, который подтягивается до лобкового симфиза. Эрекция клитора, как и полового члена, обусловленная переполнением кровью кавернозной ткани. Эти изменения происходят рефлекторным путем вследствие раздражения рецепторов половых органов и смежных тканей, а также возбуждения сакральных сегментов (S2-S4) спинного мозга, психических воздействий со стороны кировопидкирковых структур головного мозга. Важную роль в половом возбуждении играет клитор, который имеет большое количество механорецепторов. Во время полового возбуждения происходит трансудация слизистой жидкости через эпителий влагалища, что объясняется общим переполнением венозной кровью стенок. По мере нарастания полового возбуждения наблюдаются удлинение и расширение влагалища и вследствие местного застоя крови в нижней трети влагалища создается так называемая оргастическая манжетка. Положение матки в тазу меняется: она поднимается, увеличивается; шейка отклоняется от задней стенки влагалища, в результате чего образуется полость для приема спермы. Во время оргазма благодаря нервным влияниям со стороны симпатической системы оргастическая манжетка и матка сокращаются.

После оргазма в течение 20-30 мин наружные и внутренние половые органы приобретают исходного состояния. Если оргазм не наступил, стадий возбуждения продолжается.

В размножении важную роль играет влагалищное среду. Установлено, что в течение 8 с после проникновения спермы во влагалище рН увеличивается с 4,3 до 7,2. Этот процесс рассматривается как защитный механизм по сперматозоонон, которые теряют подвижность (иммобилизуются) при рН менее 5.

Капацитация — процессы, происходящие в период оплодотворения и пребывания сперматозоонон в женских половых органах и направлены на преобразование сперматозоонон на вполне «дееспособны» клетки. Капацитация состоит из двух этапов: 1) подготовка сперматозоона в акросомальной реакции (высвобождение содержимого акросомы) 2) увеличение активности жгутика (гиперактивность). Важную роль в этих процессах играет внутриклеточная концентрация Ca^{2+} . ее повышение крайне необходимо для выхода акросомальных ферментов и ускорение вращения жгутика. В акросомальных реакции участвует и цАМФ.

Реализации половой мотивации (половому акту) свойственны разнообразные физиологические и психологические моменты — длительные фазы возбуждения и упадка. В развитии процесса выделяют следующие последовательные фазы: возбуждение, наибольшего полового напряжения (плато), оргазм и завершающим, или расслабляющая, фаза (спад).

У мужчин для нормального осуществления полового акта необходимо последовательное вовлечение следующих структурно-функциональных составляющих 1) нейрогуморальной, обусловленной работой ЦНС и эндокринной системы, которые обеспечивают силу полового влечения и возбудимость соответствующих отделов ЦНС, регулирующих половое поведение; 2) психической, обусловленной работой коры больших полушарий, обеспечивающей направленность полового влечения и эрекцию до начала полового акта; 3) эрекционной, обусловленной преимущественно работой спинальных центров, во время которой происходят введение полового члена во влагалище и фрикции (движения полового члена во влагалище); 4) эякуляционно-оргастической, обусловленной также преимущественно работой спинальных центров, во время которой происходит эякуляция и возникает оргазм.

У женщин для нормального осуществления полового акта необходимо последовательное вовлечение следующих структурно-функциональных составляющих: 1) психической, обусловленной работой высших отделов

мозга, заключающейся в осознании женщиной желания половой близости и принятия решения о ее реализации; 2) сенсорной, обусловленной нейроэндокринными сдвигами и выражающейся в перестройке процессов восприятия, особенно в повышении чувствительности эрогенных зон и возникновении потребности их специфической стимуляции; 3) секреторной, обусловленной работой нейроэндокринной системы, выражающейся в увлажнении слизистой оболочки влагалища, что облегчает движение полового члена (специфическая «смазка»); 4) оргастической, обусловленной работой спинальных центров, во время которой возможен один или несколько оргазмов.

Фаза возбуждения обусловлено различными физиологическими (раздражение эрогенных зон и др.). И психологическими стимулами, которые играют ведущую роль в повышении полового напряжения. Зависимости от их интенсивности фазу возбуждения можно сократить или продлить. Когда воздействие половых стимулов продолжается, тогда осуществляется переход к фазе наибольшего полового напряжения, при котором половое возбуждение достигает наивысшей степени. В этих условиях индивид, независимо от пола, достигает оргазма.

Фаза оргазма длится несколько секунд. Ощущения при этом возникают у женщин на уровне клитора, влагалища и матки, у мужчин — полового члена, предстательной железы, семенных пузырьков. У женщин для появления оргазма нужно раздражения гораздо большего количества эрогенных зон, чем у мужчин. Мужчинам для этого достаточно возбудимости центров эрекции и эякуляции, т.е. достаточно эротической готовности. Нарастание оргазма у мужчин происходит гораздо быстрее, чем у женщин, но продолжительность периода «вершины» его одинакова.

Во время фазы спада у женщин может наступить повторный оргазм при условии адекватного стимулирования, в то время как у мужчин в эту фазу достичь полового возбуждения невозможно (рефрактерность).

Фаза спада у женщин длится дольше, чем у мужчин. Это диктует необходимость в соответствующем поведении мужчин как перед оргазмом, так и после него (продолжение ласк и т. д.).

Продолжительность полового акта составляет от 1,5 до 4 мин, редко — до 6 мин. На него влияет частота половых отношений, а также интервалы между половыми актами (если они короткие, то половой акт длится дольше). После длительного полового возбуждения время половой близости значительно уменьшается, иногда проведения его для мужчин временно становится невозможным.

Следует отметить, что ни один физиологический акт не вызывает

такой сильной и разнообразной реакции в организме, как половой. При этом возникает бурная вегетативная реакция: расширяются зрачки, ускоряются сердечные сокращения (до 100—180 в 1 мин), повышается артериальное (особенно диастолическое) давление, ускоряется и становится прерывистым дыхание, наблюдаются произвольные и непроизвольные сокращения мышц, ритмические сокращения анального сфинктера, увеличение молочных желез, покраснение кожи и др. Нормальный интервал между половыми актами составляет 3—4 суток, хотя возможна и иная периодичность (даже 1 раз в 1 нед). В течение суток (ночь) некоторые мужчины могут иметь 2—3 и более половых актов, но не всегда, а лишь при особых состояниях и при определенных обстоятельствах. Готовность к повторной половой близости у мужчин появляется через 15—20 мин.

Стадия оплодотворения напрямую связана с реализацией у мужской и женской особи полового цикла, который представляет из себя процесс образования и созревания половых клеток.

Функционирование мужской репродуктивной оси относительно простое по сравнению с женской. Выработка тестостерона регулируется по механизму тонической обратной связи гипоталамо-гипофизарно-гонадной системой. Содержание тестостерона колеблется в течение суток незначительно, достигая максимальной величины к утру, а контролирующей механизм обратной связи подобен имеющимся в других железистых системах. Падение концентрации свободного тестостерона стимулирует увеличение синтеза и секреции ЛГ в ответ на стимуляцию ГнРГ. Возросшее содержание ЛГ стимулирует продукцию и секрецию тестостерона клетками Лейдига, тем самым замыкая петлю обратной связи.

Связывание ЛГ с рецептором на поверхности клетки Лейдига служит сигналом к увеличению цитоплазматической концентрации цАМФ, что, в свою очередь, активирует биосинтетический каскад выработки тестостерона. Часть синтезированного тестостерона оказывает местное паракринное действие в яичках, обеспечивая его высокую локальную концентрацию, необходимую для образования спермы. Оставшийся тестостерон поступает в циркуляцию.

Образование спермы — это непрерывный самоподдерживающийся процесс, который не лимитирован ограниченным запасом премордиального субстрата, как в случае продукции ооцита у женщин. Образование спермы занимает 74 дня и требует специфических условий, включая сперматогенез, участие клеток Сертоли, канальцевую структуру, в которой происходит рост сперматозоидов, высокую местную концентрацию тестостерона

и температуру, на 2 градуса «С ниже базальной (внутренней) температуры у мужчин. Выработка спермы стимулируется ФСГ (рсле. 9—2у ФСГ через рецепторы ъъ. жуверхкос™ клеток Сертозта ъътаътвье^ рад изменений, направленных на создание условий, необходимых для образования спермы. В процессе стимуляции ФСГ и успешной функции клеток Сертоли секретруется гликопротеиновый гормон, ингибин, который тормозит выработку ФСГ гипофизом и замыкает петлю обратной связи, контролирующей образование спермы. С возрастом отмечается некоторое снижение содержания тестостерона и количества спермы, однако резкого прекращения функции половых желез, сравнимого с менопаузой, у мужчин не происходит.

Функционирование женской репродуктивной оси довольно сложное. В период половой зрелости у женщин происходят периодические изменения функциональной активности яичников, связанные с созреванием фолликула, его разрывом, выходом яйцеклетки, образованием желтого тела, обратной его развитием и рассасыванием. Изменения в яичнике сопровождаются циклическими изменениями в матке. Половой цикл включает четыре периода: *предовуляционный, овуляционный, постовуляционный и покоя.*

Предовуляционный период. Под влиянием фолликулостимулирующего гормона фолитропин — гормона аденогипофиза — в яичниках усиленно образуются эстрогены. Они стимулируют рост матки. Разрастается также слизистая яичника. Маточные трубы и мышечный слой матки начинают сильно и часто сокращаться. Увеличивается слизистая оболочка влагалища. Одновременно с этим фолитропин ускоряет созревание «айбильш зрелого фолликула в яичнике — граафова пузырька. Поверхность его разрывается, и из него выходит яйцеклетка, т.е. происходит овуляция. Передовуляционный период длится с 5-й по 14-е сутки от начала менструации.

Овуляционный период начинается с момента разрыва граафова пузырька и выхода из него яйцеклетки, которая направляется в маточную трубу движениями ее мерцательного эпителия. Движения яйцеклетки в направлении матки способствует сокращение гладких мышц маточной трубы. Оплодотворенная яйцеклетка попадает в матку и прикрепляется к ее слизистой оболочки. Половой цикл на этом прерывается, так как наступает беременность. На месте лопнувшего фолликула, развивается желтое тело, клетки которого начинают вырабатывать гормон прогестерон. Овуляционный период длится с 15-й по 28-е сутки полового цикла. Если оплодотворение яйцеклетки не произошло, то наступает послеровуляционный период.

Нужно отметить, что введение эстрогенов и гестагена в начале цикла тормозит секрецию рилизинг-гормона (люгормона) путем отрицательной обратной связи. При этом овуляции не происходит, поскольку не возникает пикового уровня люгормону. Собственно, по такому принципу действуют контрацептивные (предохранительные) средства. Вместо естественных эстрогенов и гестагенов применяют их производные, которые не разрушаются в печени и эффективны при пероральном введении.

Постовульционный период начинается с появлением менструации. Неоплодотворенная яйцеклетка, которая попала в матку, остается там несколько суток живой, а затем погибает. В этот период под влиянием прогестерона желтого тела уменьшается продукция фолитропинов аденогипофиза, что ведет к снижению продукции эстрогенов в яичниках. Вследствие этого изменения матки, труб, влагалища, которые произошли в передовульционный период, исчезают. Одновременно в аденогипофиза усиливается образование лютропина, что приводит атрофию желтого тела. В этот период за счет уменьшения в крови содержания эстрогенов начинает сокращаться матка. Это вызывает десквамацию (отслоения) части слизистой оболочки поверхностного функционального слоя. Обрывки слизистой выходят вместе с кровью (менструация). После окончания менструации происходит регенерация (восстановление) слизистой оболочки матки.

Период покоя по истечении постовульционного периода длится с 1-й по 5-е сутки полового цикла.

Беременность является результатом оплодотворения, т.е. слияние двух гамет разного пола — сперматозоона и яйцеклетки, является основным процессом полового размножения. Собственно беременность начинается с имплантации яйцеклетки в слизистую оболочку матки, которая осуществляется у женщины на стадии бластоцит на 6-е сутки после оплодотворения.

Имплантация оплодотворенной яйцеклетки в слизистую оболочку матки определяется гормонами, которые выделяются имплантированным трофобластом, а именно хорионический гонадотропин и плацентарный лактоген. Под влиянием этих плацентарных гормонов увеличивается секреция прогестерона желтым телом, что препятствует разрушению и выделению слизистой оболочки матки. К концу первого месяца беременности желтое тело подлежит обратному развитию. С этого времени плацента берет на себя выработку прогестерона и эстрогена, крайне необходимых для нормального течения беременности.

Следует отметить, что хорионический гонадотропин, который

начинает выделяться с мочой сразу после наступления беременности, вызывает овуляцию у грызунов и выделение сперматозоидов в лягушек. Это свойство используется как тесты (пробы Ашгейма-Цондека и Галли-Манин) для ранней диагностики беременности.

При беременности возникает ряд приспособительных функциональных и морфологических изменений во всех тканях, органах и системах материнского организма с целью обеспечения оптимальных условий для защиты, роста и развития плода, а также ребенка в первые месяцы жизни после рождения. Во время беременности соотношение гормонов в организме будущей матери непрерывно меняется в зависимости от потребностей плода. Продукция прогестерона и его концентрация в крови женщины прогрессивно увеличиваются до срока родоразрешения. Поскольку в основном гормон выделяется плацентой (во всяком случае в течение первого-второго месяцев беременности), считают, что его большая часть попадает в матку, непосредственно влияя на нее. Прогестерон снижает возбудимость мышц стенок матки и их чувствительность к окситоцину.

В первые недели беременности эстрогены (эстрол, эстрадиол, эстриол) синтезируются преимущественно желтым телом. Затем их начинает синтезировать плацента, которая уже на 7-й неделе производит более 50% эстрогенов, поступающих в кровоток беременной. Со временем плацента становится ведущим источником эстрогенов. Под влиянием эстрогенов развивается децидуальная оболочка, гипертрофируются мышцы стенки матки, интенсифицируется кровоснабжение. До срока родов устраняется влияние прогестерона на мышцы стенки матки, увеличивается чувствительность матки к окситоцину.

Рост молочных желез обусловлен совместным действием прогестерона и эстрогенов. Однако в этом процессе роль половых стероидов вторичная, поскольку в случае отсутствия пролактина они становятся неэффективными.

Эстрогены играют важную роль в регуляции водно-электролитного баланса у беременных, стимулируют задержку натрия, отек тканей, расслабляет шейку матки, тазовые сочленения подобное. Во время беременности повышается коры функция надпочечников и щитовидной железы, гипофиза. В конце беременности усиливается секреция глюкокортикоидов корой надпочечников плода. Беременность сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений, систолического выброса и некоторым снижением артериального (главным образом диастолического) давления, что объясняется уменьшением ОПСС.

Наряду с этим увеличивается кровоснабжение матки, почек, кишечника, кожи.

Во время беременности повышается концентрация фибриногена и большинства плазменных факторов свертывания крови (VII, VIII, IX, X), но время свертывания крови не выходит за пределы нормы. Фибринолитическая активность во время беременности снижается, причем наиболее интенсивно в последние дни перед родами.

Беременность сопровождается усилением дыхательной обмена для удовлетворения интенсивности метаболических процессов, непрерывно увеличивается по мере роста плода. Так, начиная с 8-9-й недели беременности дыхательная система претерпевает ряд морфофункциональных изменений, за счет которых (а также изменений в системах крови и кровообращения) создаются условия для легочной гипервентиляции, усиление дыхательной газообмена в соответствии с потребностями организма.

Во время беременности расходуется большое количество энергии и пластических материалов (для строения организма плода и гипертрофии половых органов матери). Избыток энергетических и пластических материалов, поступающих из едой, обеспечивается усиленной активностью органов пищеварения. У большинства беременных отмечаются четко выраженное повышение аппетита, изменение вкусов. Часто беременные предпочтение отдается фруктам, соленым и острым блюдам. Очевидно, это можно объяснить снижением остроты вкусового ощущения и обеспечения организма витаминами, микроэлементами.

Интенсивный обмен веществ в организме матери, который сопровождается неуклонным ростом метаболических процессов у плода, приводит большую нагрузку на почки. их функция активизируется за счет повышения плазмовидтоку почек (225 мл / мин), роста клубочковой фильтрации (150—200 мл / мин), канальцевой реабсорбции и секреции воды и электролитов, увеличение выделения с мочой продуктов метаболизма и пищеварения (глюкоза, водорастворимые витамины и др.). Наряду с этим наблюдается повышение инкреторной функции почек, в частности, продукции ренина, который запускает ренинангиотензин-альдостероновую систему. Однако при нормальном течении беременности не сопровождается гипертензией, что объясняется уменьшением реактивности сосудов на ангиотензин II.

Во время беременности устанавливается иммунологический взаимосвязь между организмом матери и плода, который обеспечивает существование плиндоплацентарного аллотрансплантата (плода). Это

достигается главным образом снижением материнской иммунологической реактивности и маточно-плацентарный барьер. Считают, что прогестерон — гормон беременности — способен подавлять опосредованную Т-лимфоцитами реакцию отслоения.

Роды. Возникновение родового акта связано с целым рядом изменений, которые наступают в организме конце беременности. Это раздражение баро-и механорецепторов матки плодом, который становится все больше. В течение почти всего периода беременности мышцы матки осуществляют лишь незначительные ритмические сокращения, которые усиливают кровообращение в собственное матке. По мере растяжения мышечных волокон матки (во время роста плода) их возбудимость увеличивается. В последние дни беременности сокращения матки усиливается. При этом изменяется положение плода, а также-расширяются кольцевые мышцы шейки матки. Безусловные рефлекс, которые непосредственно связаны с родильным актом, осуществляются через поясничный отдел спинного мозга. Спинномозговая координация родового акта в свою очередь находится под влиянием высших центров ЦНС, прежде коры большого мозга. Известно, что некоторые раздражения (например, эмоции) могут влиять на течение родов.

Они наступают, как правило, через 270 дней после зачатия. Решающим фактором, который предопределяет начало родов, является усиление секреции глюкокортикоидов корой надпочечников плода в конце беременности. Эти вещества стимулируют образование эстрогенов в прогестерона в плаценте, вследствие чего концентрация прогестерона падает, а эстрогена. Начинает выделяться простагландин E, в свою очередь повышает чувствительность матки к окситоцину и стимулирует ее сокращение.

Собственно родильный акт состоит из ряда последовательных сокращений мышц матки, прежде всего направлены на расширение шейки матки (первая стадия родового акта — периода раскрытия). В этот период сокращения продольных мышц волокон матки вызывают расширение кольца шейки матки. Этому же способствует и включения в канал шейки матки наполненного околоплодной жидкостью плодного пузыря. Этот период заканчивается раскрытием шейки матки и при нормальных родах — вхождением головки плода в таз.

Второй период родов — период изгнания-г сопровождается частыми длительными сокращениями мышц матки, живота и диафрагмы, что приводит к увеличению общего давления в брюшной полости. За счет повышения давления и сокращения матки плод проталкивается через

тазовое отверстие и влагалище наружу.

Третий период — послеродовой — наступает обычно через 20—30 мин после рождения ребенка, благодаря сокращению мышц матки удаляются плацента и децидуальная оболочка.

Вскармливание младенца молоком (лактация). С наступлением беременности повышение уровня эстрогенов и гестагена зумолюе формирования дистальных альвеол и долек молочной железы. В этом процессе участвуют плацентарный лактоген, инсулин, тироксин, кортизол. Секреция молока начинается только после родов и только при наличии пролактина. Молоко выделяется в ответ на рефлекторную стимуляцию, которая возникает во время сосания. Сосание вызывает выделение окситоцина, который способствует сокращению миоэпителиальных клеток стенок альвеол молочной железы (рефлекс выделения молока).

Надо отметить, что в организм младенца вместе с молоком матери поступают не только питательные вещества, но и иммуноглобулины и другие высокомолекулярные компоненты без какого-либо предварительного их расщепления. Поэтому ранний переход от грудного вскармливания к искусственному (коровьим молоком или смесями) может обусловить затруднения из-за несовершенства иммунологического барьера. В связи с этим в тех случаях, когда у кормящей нет молока или его не хватает для ребенка (Гиполактация), рекомендуется использовать донорское молоко, а не его заменители.

2. Функциональные показатели и системные КПР.

Для оценки функциональной состоятельности ФС репродукции (внутриклеточная, клеточная, тканевая, органная, системная, организменная) используются различные методы в зависимости от исследуемого структурного уровня. Основным способом определения функционального уровня внутриклеточной репродукции (воспроизводство элементов внутриклеточных структур — мембран и органелл) является *цитогенетический метод*, заключающийся в микроскопическом исследовании числа и структуры хромосом (исследование количества и порядка расположения генов), ДНК и РНК. Репродуктивную функцию клеток оценивают с помощью исследования их *митотической активности*.

Тканевую репродукцию, которая представляет собой совокупность внутриклеточной и клеточной репродукции разного вида клеток, характеризует генетически закрепленное соотношение темпов и объемов реставрации соответствующих тканей (эпителиальной, соединительной, мышечной, железистой, нервной и т. д.), а также их пространственное

взаимодействие (тканевая структура). Основным методом, позволяющим исследовать этот параметр, является *анатомогистологическое морфофункциональное исследование* тканей. Определенным показателем тканевой (органной) репродуктивной способности может служить и степень функциональной целостности и достаточности исследуемого органа.

Системная репродукция, которая, как и тканевая, представляет собой совокупную репродукцию разного вида клеток, тканей и органов, характеризуется пространственно-временным континуумом формирования отдельных физиологических систем организма и их структурного взаимодействия между собой. Генетически детерминированное соотношение темпов, объемов и места системного репродуктивного процесса лежит в основе гармоничного формирования набора системных функций (системогенеза). Функциональным показателем системной репродукции может служить *динамика количества гормона роста* в процессе жизни. В рамках гормональной регуляции процессов размножения и роста рассматривается также группа гуморальных агентов, вырабатываемых в плаценте (хорионический гонадотропин, соматомаммотропин), а также в аденогипофизе (пролактин и факторы, регулирующие его продукцию, — пролактостатин, пролактолиберин). В последние годы обнаружены новые вещества, играющие определенную роль в регуляции репродуктивной функции: ингибин, релаксин и др.

Организменная репродукция (продолжение рода) — высшая форма проявления репродуктивной функции. Это сложная многокомпонентная система реализации всей совокупности перечисленных выше видов репродуктивной функции и поведенческих актов, обеспечиваемая нейроэндокринной регуляцией и процессами высшей нервной деятельности организма. Способом оценки этой репродуктивной функции является:

- а) исследование спектра, уровня половых и тропных гормонов в крови;
- б) морфофункциональное исследование половых клеток (у мужчин в семенной жидкости с составлением спермограмм — определение количества и функционального качества сперматозоидов) и яйцеклеток у женщин;
- в) психофизиологическое исследование инстинктивных поведенческих репродуктивных актов.

Оценивают основные функциональные показатели ФС репродукции в соотнесении их к временному (возрастному) параметру, так как формирование и созревание репродуктивной системы протяженно

во времени. Пубертатный период является кульминационной фазой в процессе завершения формирования и созревания ФС репродукции. Этот период характеризуется качественными изменениями в системе гипоталамус — гипофиз — гонады. Постепенно падает чувствительность гипоталамуса к половым гормонам и для подавления секреции ГТГ требуется все возрастающее количество половых гормонов. Снижение порога чувствительности гипоталамуса приводит к растормаживанию секреции ГТГ, уровень которой постепенно нарастает. Одновременно повышается чувствительность гипофиза к стимулирующему воздействию гонадолиберина, выделяемого гипоталамусом, что также приводит к увеличению секреции ГТГ. Ведущую роль в повышении чувствительности гипофиза к воздействию гонадолиберина играют половые стероиды, главным образом эстрогены. В этом же периоде возрастает количество рецепторов к ГТГ в гонадах, а также количество секретируемых ими половых гормонов. Кроме того, не исключено наличие центрального ингибирующего механизма, не зависящего от отрицательной обратной связи половых стероидов и гонадостата. На протяжении последующей жизни после достижения стадии половозрелости особи все показатели постепенно снижаются.

Резюмируя обзор функциональных методов исследования ФС репродукции, следует констатировать то, что на сегодняшний день их набор крайне мал. Разработка методов, которые позволили бы всесторонне и глубоко характеризовать репродуктивную функцию, — задача будущих исследований.

Компенсаторно-приспособительные реакции.

КПР в ФС репродукции, как правило, связаны с повышением или понижением (редко) активности физиологических механизмов реализации стадий репродуктивной функции (половое созревание, формирования половой мотивации, реализации половой мотивации, оплодотворение, беременность, роды, вскармливания младенца молоком и его воспитание).

Так как у ФС репродукции достаточно длительный системогенез, то в определенных фазах ее формирования, созревания и реализации может отмечаться рассогласование активности и выраженности отдельных стадий относительно друг друга. Так, в раннем возрасте явно превалирует стадия формирования половой мотивации, а в более зрелом — вскармливания младенца молоком и его воспитание. В пожилом возрасте возникают определенные трудности с реализацией стадии полового акта и оплодотворения, а у женщин возникают ограничения реализации стадии «роды».

Часто отмечаются состояния противоположного развития КПП в разных стадиях реализации ФС репродукции. Во многом уровень активности КПП обусловлен ситуационными биологическими (приоритетность реализации другой более важной для адаптации ФС), физиологическими (морфофункциональное состояние других ФС) и социальными обстоятельствами или условиями (необходимость деторождения или отказ от него по социальным показаниям). Уровень активности КПП определяется организмом на каждый текущий момент с позиции его максимальной адаптивности, предполагая при этом использование механизмов безусловной (инстинктивной) природы и условно-произвольного компенсационно-приспособительного характера. В основе формирования КПП ФС репродукции лежит, прежде всего, механизм изменения абсолютного или относительного (увеличения или уменьшения) активности репродуктивной оси (гипоталамус, передняя доля гипофиза, половые железы, ткани, реагирующие на половые гормоны). Это, в свою очередь, проявляется изменением абсолютного или относительного (увеличения или уменьшения) количества того или иного полового и гонадотропного гормона. Так, непроизвольное или целенаправленное увеличение белковой составляющей в рационе питания может привести к увеличению выработки половых гормонов, в частности, тестостерона, что обусловит повышение активности мужской репродуктивной оси и выраженности стадий формирования половой мотивации и реализации половой мотивации. Длительная психо-эмоциональная или физическая нагрузка неизбежно приведет к изменению синтеза и выделения нейротрансмиттеров и нейропептидов в коре и подкорковых структурах (экстрагипоталамические церебральные структуры, лимбическая система, гиппокамп, миндалевидное тело и т. д.). Как указывалось выше, церебральные нейротрансмиттеры (норадреналин, ацетилхолин, дофамин, серотонин и ГАМК) регулируют выработку гонадотропин-рилизинг гормона. Так, эмоция страха полностью тормозит реализацию стадий формирования половой мотивации и реализации половой мотивации. Прекращение менструаций при стрессах, при очень большом желании иметь беременность или при боязни забеременеть у женщин с неустойчивой психикой, способствуя синтезу и выделению рилизинг-гормона. При корковом растормаживании вследствие употребления алкогольных напитков, выделяемые корой головного мозга эндогенные опиодные пептиды (энкефалины, эндорфины и динорфины), оказывают стимулирующее воздействие не только на гипоталамус и гипофиз, но и стимулируют прямую выработку половых гормонов, что

в совокупности повышает активность реализации репродуктивной функции, например, повышается подвижность сперматозоидов.

Развитие КПР репродуктивной системы сопровождается системными вегетативными КПР, как составляющих сложных безусловных и условнорефлекторных актов посредством активации ФС гомеостаза и жизнеобеспечения: а) организации внутренней среды (ССС), б) дыхания, в) терморегуляции, г) движения, даже морфогенетического контроля (активация иммунной системы).

Так, в стадии возбуждения у мужчины при половой стимуляции происходит усиление притока крови к половым органам при одновременном некотором затруднении оттока крови по венам. Это приводит к переполнению кровью пещеристых тел полового члена и увеличению его размеров. Полагают, что парасимпатический контроль просвета сосудов является ведущим в возникновении эрекции. Половые фрикции приводят у мужчин учащению сердцебиений и дыхания, повышению артериального давления, гиперемии лица. Максимальных значений повышение артериального давления и частота сердцебиений у мужчины достигает в период оргазма.

Но не только увеличение, но и снижение уровня половых гормонов при реализации репродуктивной функции отражается на функционировании других ФС жизнеобеспечения. Так, снижение содержания эстрогенов сопровождается у многих женщин сосудодвигательной и терморегулирующей нестабильностью («приливы» крови к коже лица), расстройствами сна, а также прогрессирующей атрофией органов мочеполовой системы.

3. Основные патологические состояния и саногенетические реакции.

Основные патологические состояния ФС репродукции чаще всего связаны с нарушением функции оси половых желез и их можно разделить на состояния, обусловленные расстройствами процесса нормального развития (первичное расстройство), и дисфункции, возникающие уже после стабилизации нормальной работы репродуктивной оси (вторичное расстройство).

Первичная недостаточность половых желез может быть следствием большого числа генетических, анатомических дефектов или пороков развития. Вторичная дисфункция репродуктивной оси связана с нарушением работы одного из четырех ключевых элементов репродуктивной оси. Как описывалось выше репродуктивная ось

представляет собой четырехузловую систему, включающую а) гипоталамус, б) переднюю долю гипофиза, в) гонады (половые железы) и г) ткани, которые реагируют на воздействия половых стероидных гормонов.

Изменения на уровне ЦНС, возникающие как по причине патологических повреждений (опухоль гипоталамуса или фармакологически индуцированное нарушение баланса нейротрансмиттеров) или адаптивных расстройств (торможение оси при эмоциональном и физическом стрессе, недостаток питания), способны нарушить секрецию гипоталамусом ГнРГ и обусловить последующую дисфункцию оси.

На гипофизарном уровне первым клиническим проявлением поражения передней доли гипофиза является изменение секреции гонадотропина. Другие функции гипофиза обычно сохраняются. Избыточная секреция пролактина — наиболее распространенный синдром гиперфункции гипофиза — часто становится причиной прекращения функционирования репродуктивной оси.

Нарушения на уровне гонад нередко возникают в результате травмы, инфекции, химиотерапии или других, плохо понимаемых причин. Проприетарность репродуктивных протоков также может нарушаться вследствие травмы, воспаления или инфекционного процесса, приводя к аномальным менструальным кровотечениям у женщин и бесплодию у представителей обоих полов.

Синдромы гиперфункции репродуктивной оси относительно редки. Избыточная секреция гипофизарного гонадотропина встречается крайне редко. Чаще наблюдается гиперфункция яичников или яичек, но все же она возникает значительно реже, чем синдромы гипофункции. Иногда отмечается раннее половое созревание.

К отклонениям от нормального полового созревания относится его задержка запаздывание появления признаков полового созревания более чем на 2 года от среднего возраста возникновения последних в популяции. Различают следующие формы задержки полового созревания: конституционально-соматогенную, ложную адипозогенитальную дистрофию и синдром неправильного пубертата. Конституционально-соматогенная задержка обусловлена чаще всего семейными особенностями созревания рецепторов гонад, взаимодействующих с ЛГ. Эта форма сопровождается замедлением темпов роста, отставанием костного возраста от паспортного, недостаточным развитием массы тела. Ложная адипозогенитальная дистрофия характеризуется недоразвитием наружных половых органов и отсутствием вторичных половых признаков, что

обусловлено ожирением, уменьшением уровня тестостерона, чрезмерной трансформацией тестостерона в эстрогены, снижением гонадотропной функции гипофиза в возрасте, соответствующем пубертатному периоду, и запоздалым наступлением последнего. Синдром неправильного пубертата проявляется нарушением последовательности появления признаков полового созревания (оволосение лобка и / или подмышечных областей опережает увеличение яичек), избыточной массой тела, опережением костного возраста. Эта форма обусловлена повышенной продукцией слабых (надпочечниковых) андрогенов, инфантильным уровнем ФСГ, сниженной чувствительностью гонад к ЛГ.

К отклонениям полового созревания можно также отнести такие состояния, как анорексия нервно-психическая, диспитуитаризм пубертатно-юношеский, персистирующая пубертатная гинекомастия.

К нарушениям полового созревания относятся гермафродитизм, дисгенезии гонад, гипогонадизм, гинекомастия, крипторхизм, а также гипергонадизм (гипергенитализм) — синдром, вызванный избыточной гормональной активностью половых желез и характеризующийся преждевременным половым созреванием с нарушением физического и часто психического развития. Преждевременное половое — патология, при которой признаки пубертатного периода появляются на 4 и более лет раньше обычного срока в популяции. Различают истинное, *ложное изосексуальное, ложное гетеросексуальное преждевременное половое созревание и его неполные формы.*

Истинное преждевременное половое созревание обусловлено в большинстве случаев органическим поражением ц. н. с. (опухоль гипофиза, заднего гипоталамуса, серого бугра, эпифиза, воспалительное или травматическое поражение мозга). Характерны ускорение роста в детском возрасте и низкорослость после завершения П. с. вследствие раннего закрытия зон роста, раннее увеличение яичек и полового члена у мальчиков, преждевременное увеличение молочных желез и появление менструаций у девочек. У лиц обоего пола отмечается также преждевременное развитие оволосения на лобке и в подмышечных областях. Истинное преждевременное половое созревание может быть результатом генетического поражения гипоталамуса, например при синдромах Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева и Расселла — Силвера (диссеминированный фиброзный остит, гиперпигментация кожи, фиброзные кисты в костях и яичниках). Преждевременное половое созревание наблюдают при особой форме первичного гипотиреоза, при котором чрезмерное количество тиролиберина стимулирует не только

тиреотропный гормон, но и обуславливает гиперпролактинемию.

Очень распространенным нарушением функции ФС репродукции является эректильная импотенция у мужчин гормональной и негормональной природы. У многих мужчин, длительно страдающих диабетом, развивается эректильная импотенция, механизм которой, вероятно, обусловлен сочетанными эффектами нейропатии и васкулопатии, что сопровождается снижением притока крови. Эрекция представляет собой гидравлический феномен, развивающийся как следствие сосудистых, неврологических и эндокринных реакций. Условием возникновения эрекции являются соответствующее состояние центральной нервной системы и отсутствие торможения. Нередко нарушения эрекции имеют психогенную природу. Целый ряд препаратов, в том числе антигипертиреозные, психотропные средства и депрессанты ЦНС, такие как алкоголь и наркотики, влияют на эректильную функцию.

Лечение дисфункции репродуктивной оси может, в зависимости от патологии и нужд конкретного пациента, фокусироваться на любом из четырех элементов репродуктивной эндокринной функции. Один из самых распространенных способов лечения — это проведение заместительной гормональной терапии.

Саногенетические реакции.

Саногенетических реакции ФС репродукции изучены крайне недостаточно. Во многом это связано с тем, что основным ее регуляторным контуром является гуморальная сигнализация. С одной стороны с репродуктивные транзиттеры (половые гормоны) обладают высокой специфичностью, но с другой стороны — полиморфизмом и мультиплексностью их взаимодействия с различными звеньями ФС. СГР могут как и КПР могут формироваться на разных стадиях реализации репродуктивной функции и уровнях ее регуляции. Главный принцип формирования СГР — замещение недостающего регуляторного усилия через усиление параллельного или регуляторного влияния.

Прежде всего, СГР могут формироваться на уровне высших корковых отделов управления как компенсационное изменение поведенческих репродуктивных реакций. Большим потенциалом в плане компенсации обладает ФС при нарушении работы одного из четырех ключевых элементов репродуктивной оси (гипоталамус, передняя доля гипофиза, гонады, ткани), за счет усиления деятельности выше или ниже расположенных звеньев.

Так, недостаток центрального влияния, возникающее по причине патологических повреждений ЦНС, (опухоль гипоталамуса или

фармакологически индуцированное нарушение баланса нейротрансмиттеров) или адаптивных расстройств (торможение оси при эмоциональном и физическом стрессе, недостаток питания), который может приводить к нарушению секреции гипоталамусом ГнРГ может быть замещен повышенной активностью аденогипофиза.

Поражение на гипофизарном уровне (изменение секреции гонадотропина) может быть нивелировано за счет сохраненных эндокринных функции гипофиза (перекрестное регулирование другими гормонами), или изменением чувствительности клеток органов-мишеней. Так Избыточная секреция пролактина (гиперфункция гипофиза) сопровождается снижением чувствительности тканей мишеней вплоть до полного прекращения функционирования репродуктивной оси, а недостаток ЛГ приводит к увеличению экспрессии рецепторов на мембране клеток Лейдига.

Повреждения на уровне гонад формируют СГР морфологического порядка за счет гиперплазии интактной или параллельной в других органах тканей. Так при снижении выработки тестостерона в яичках, происходит увеличение его выработки в надпочечниках за счет функциональной гипертрофии их ткани.

Особенно прочной конструкцией обладают СГР, формирующиеся при первичной недостаточности ФС репродукции вследствие генетических, анатомических дефектов или пороков развития. В этом случае сформированный разноуровневый комплекс СГР, обладающий особой устойчивостью, может рассматриваться в качестве варианта функциональной реализации ФС репродукции.

ГЛАВА 12. Функциональная система сенсороанализаторов: структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Основные патологические состояния и саногенетические реакции

Любое воздействие и изменение среды (внешней и внутренней) организм воспринимает посредством сенсорных (чувствительных) систем. В основе сенсорных систем лежат различные нервные структуры организма, обеспечивающие реализацию рефлексов (афферентная часть рефлекторной дуги), формирование ощущений и неспецифическую активацию ЦНС. Сенсорные системы воспринимают раздражители разной природы: химические, физические, физико-химические, обеспечивая широкий спектр различной чувствительности, например, кожной (тактильной), болевой, висцеральной, проприоцептивной и т. д. Степень развития и специализация сенсорных систем у разных организмов и даже в разных его отделах могут существенно различаться, например, тактильная чувствительность кожи пальцев рук и кожи лица.

По специфичности воспринимаемой информации, глубине и степени ее анализа (осознания ощущения) из общей массы чувствительности принято выделять 8 сенсорных (анализаторных) систем-анализаторов: а) тактильная, б) температурная в) зрительная, г) слуховая, д) вестибулярная, е) вкусовая, ж) обонятельная, з) болевая.

Специализированные анализаторы, сформировавшись на основе разного вида чувствительности, имеют следующие функции:

- Обнаруживают и различают сигналы (сенсорные РЦ),
- Передают, преобразуют и кодируют информацию (нервные пути и нейроны цепи)
- Детектируют признаки и осознают образы (создание ощущений - КБП)
- Неспецифически активируют и инициируют запуск в ЦНС управленческих программ.

Сенсорные анализаторные системы обладают следующими качествами: а) специфичностью (вкус, цвет, запах и т. д.), б) высокой чувствительностью и контрастностью (чувствительность по длительности и силе), в) адаптаптивностью (широкий диапазон функционирования), г) инерционностью (сохраняют возбуждение после прекращения действия раздражителя), д) высокой степенью кооперированности (способны взаимодействовать между собой в создании слитного образа (слух-зрение).

Таким образом, совокупность структур центральной и периферической нервной системы, обеспечивающих восприятие и обработку (анализ) любых по природе и месту воздействий (раздражений) носит название *сенсорных (анализаторных) систем (САС)*.

Общие принципы построения САС:

1. Многослойность — много уровней нервных структур (РЦ и нейроны):

Первый уровень: сенсорные РЦ — специфические образования ЦНС, воспринимающие и преобразующие раздражения внешней среды в электрические импульсы.

Второй уровень: ядерные скопления (тела восходящих афферентных волокон) -не менее трех слоев: 1 — головной мозг или ствол мозга, 2 — таламус (первично воспринимающий центр), 3 — кора больших полушарий мозга (вторично воспринимающий центр).

2. Многоканальность — наличие нескольких каналов связи между слоями.

3. Наличие сенсорных воронок (суживающиеся и расширяющиеся) — разное количество нейронов в разных слоях (дивергентные и ковергентные сети), функционально изменяющееся: а) при избытке информации — уменьшение количества воспринимающих нейронов (сужение — ограничение возбуждения), б) при недостатке — увеличение количества воспринимающих нейронов (расширение — сложение больших признаков сигнала).

4. Дифференциация по вертикали — межслойное функциональное объединение части нейронного слоя для дифференциации (выделения) какой-либо части информации.

5. Дифференциация по горизонтали — различие свойств одних и тех же по виду РЦ и нейронов вследствие их адаптации к действующему раздражителю (медленно адаптирующиеся интероРЦ и тормозные нейроны на всех уровнях). Любая сенсорная система начинается с рецептора.

Рецепторы различают по:

1. Структуре: а) свободные нервные окончания без глиального

покрытия (болевая и температурная чувствительность); б) нервные окончания с глиальным покрытием (тельца Паччини, колбы Краузе, нейросекреторные клетки обоняния); в) сенсорноэпителиальные клетки вторично чувствующие (вкусовые, слуховые, вестибулярные рецепторы).

2. *Природе адекватного раздражителя:* а) механорецепторы (слуховые, вестибулярные), фоторецепторы, терморецепторы (кожные, висцеральные, центральные), хеморецепторы (вкус, обоняние).

3. *Виду формируемых ощущений:* обоняние, зрение, вкус, слух, осязание и т. д.

4. *Дальности расположения источника:* контактные (вкус, осязание) и дистантные (зрительные, слуховые).

5. *Месту расположения:* экстерорецепторы (тактильные) и интерорецепторы (хемо- и проприорецепторы).

6. *Принципу преобразования:* первично чувствующие (тактильные, обонятельные) и вторично чувствующие (преобразование ч/з синапс — зрительные и слуховые).

Основной характеристикой САС и ее рецептора является *порог чувствительности* — сила стимула, при котором вероятность его восприятия равна 50% —75% случаев. Чувствительность почти всех САС к адекватным раздражителям почти равна 100% (одна молекула химического вещества индуцирует один рецепторный потенциал).

Другой характеристикой САС является *порог различения стимула* — свойство, характеризующее минимальное отличие между стимулами, которое СС может заметить. Так, большинство СС различают отличия раздражителей, например, по силе + -3%.

Для пространственного различения — между двумя возбужденными рецепторами, должен быть хотя бы один рецептор невозбужденный.

Для временного различения — между 2 стимулами время не менее 1 рефрактерного периода нейронов САС.

Рецепторы одной модальности могут образовывать *рецепторные поля*. *Рецепторное поле нейрона* — совокупность рецепторов, сигналы от которых поступают на один нейрон.

Вторым структурным элементом (структурным слоем) САС являются ядерные скопления (тела восходящих афферентных нейронов), задачей которых является преобразование, кодирование и передача информации.

Первый афферентный нейрон расположен, как правило, в спинномозговых ганглиях и периферических ганглиях головы и шеи, за исключением зрительного анализатора (1афферентный нейрон расположен в сетчатке глаза).

Второй афферентный нейрон расположен в спинном, продолговатом и среднем мозге. От него нервные пути идут к таламусу (за исключением обонятельного анализатора — афферентная импульсация сразу направляется в кору).

Третий афферентный нейрон расположен, как правило, в таламусе (40 пар ядер, кроме обонятельного анализатора). Здесь происходит частичная обработка афферентной информации (частичная оценка значимости). Подавляющая часть афферентных сигналов от висцеральных органов заканчивается в таламусе и к коре не поступает (правда в неокортексе есть висцеральная зона, но она лишь регистрирует, а не формирует осознанное ощущение состояния вн. органов). Информация от соматической части тела также не всегда проводится до коры (имеет значение интеграция сенсорных сигналов, мотивация и память).

Все ядра таламуса (скопление нейронов), главного интеграционного и диспетчерского центра всех видов чувствительности можно подразделить по функциональному признаку на:

1. *Специфические ядра* — проводят до коры конкретные отдельные виды чувствительности (сохранение модальности — зрительная, слуховая, соматосенсорная и т. д.) к определенным сенсорным зонам коры.

2. *Неспецифические ядра* (локальная сеть, ретикулярная формация, таламус) — проводят афферентные сигналы до коры без сохранения модальности (общий поток от ретикулярной формации) во все зоны коры.

3. *Ассоциативные ядра* — консолидируют и проводят афферентную информацию от таламических нейронов (специфические и неспецифические ядра), ядер мозжечка, базальных ганглиев в ассоциативные зоны коры (теменная, височная, лобная доля).

Таким образом, таламус участвует в функциональном объединении коры.

Четвертый нейрон анализаторной системы расположен в коре больших полушарий (4 — 3 слой). Этим ядерным образованиям отведена аналитико-синтетическая функция: комплексный анализ афферентной информации, выбор и организация целенаправленной программы реагирования. Все эти задачи решаются на основе широкого взаимодействия и кооперации огромного числа нейронов, которые могут образовывать специальные зоны:

Сенсорные зоны коры выделяют: а) соматосенсорная (постцентральная извилина), б) слуховая (височная доля), в) зрительная (затылочная доля).

Ассоциативные зоны коры — детектируют комбинации сенсорных

сигналов разных модальностей и организуют межмодальное взаимодействие (формирование «схемы мира» и схемы тела).

В основе преобразования информации в системе анализатора. афферентного сигнала лежат процессы избирательного возбуждения и торможения, механизмы дивергенции и конвергенции нейронных цепей. Выделяют: а) пространственное преобразование — сжатие информации в пространстве, которое может приводить к искажению пропорций тела и б) временное преобразование — сжатие сигнала во времени. Еще одним способом преобразования информации является ограничение избыточности информации. Так, в кору пропускается информация о начале, изменении и конце действия раздражителя (за счет и быстроадаптирующихся РЦ и нейронных процессов затухания возбуждения).

Вся информация кодируется двоичным кодом (есть или нет ПД). Кодирование информации начинается с рецепторов.

В первичночувствующих РЦ стимул вызывает — рецепторный потенциал (РП), а его суммация — обуславливает формирование генераторного потенциала (ГП), который индуцирует (посредством локальных токов) — формирование потенциала действия (ПД) в близлежащем участке возбудимой мембраны (или перехвате Ранвье нервного волокна).

Во вторичночувствующих РЦ стимул вызывает — РП, а его суммация — выделение медиатора на пресинаптической мембране в синаптическую щель, взаимодействие его с РЦ постсинаптической мембраны развитие на ней — возбуждающего постсинаптического потенциала (ВПСП), суммация ВПСП индуцирует формирование на внесинаптическом участке мембраны нейрона ПД.

Амплитуда (величина) стимула определяет скорость формирования генераторного потенциала (ГП) и частоту ПД (аналоговое кодирование). Дальнейшее проведение сигнала в вышележащие нейронные структуры сопровождается изменением интервалов между серией ПД (образование пачки импульсов). Этот способ кодирования называется дискретным кодированием (разные интервалы между ПД). Сенсорная информация кодируется также числом возбужденных нейронов и местом их расположения.

Детектирование сигналов (оценка параметров стимула) производится специальными нейронами, избирательно возбуждающимися на определенные параметры стимула. Данный вид анализа происходит только в высших отделах анализаторных систем, где детектируются сложные признаки и даже целые образы (нейроны лица). Многие

детекторные цепи формируются в процессе онтогенеза, но могут быть и врожденными.

Опознавание образов. Многократное преобразование завершается анализом и синтезом. Сигналы от детекторов сравниваются с сигналами в памяти при сравнении возникает разностное возбуждение, оно и формирует ощущение. А сравнение с предыдущими (памятным) ощущениями приводит к пониманию и восприятию (осознанию). Так, например, при эмиссии злучения с длиной волны в 400нм возникает ощущение голубого цвета — интерпретация (понимание) формирует восприятие, что небо голубого цвета.

Таким образом, выше описанные элементы строения и признаки присущи большинству САС. Как указывалось выше ФС сенсорных анализаторов состоит из 8 сенсорных (анализаторных) систем-анализаторов: а) тактильная, б) температурная в) зрительная, г) слуховая, д) вестибулярная, е) вкусовая, ж) обонятельная, з) болевая. Ниже некоторые из них рассмотрим подробнее.

I. ПОДСИСТЕМА ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА

1. Морфофункциональное строение и основные функции.

1.1.Рецепция результата.

Поглощение света и трансформация его в сигнал осуществляется сетчаткой. Трансформация света в нервный сигнал осуществляется 4 типами нейронов сетчатки: а) горизонтальные, б) биполярные, в) амакриновые, г) ганглиозные.

Клетки и слои сетчатки: 1) пигментный эпителий, 2) колбочки-палочки, 3) горизонтальные клетки, 4) биполярные клетки (OFF), 5) биполярные клетки (ON), 6) амакриновая клетки (ON-.OFF), 7) ганглиозные клетки (ON), 8) ганглиозные клетки (OFF), 9) клетки Мюллера.

Поглощение осуществляется фотоРЦ (30%) и пигментными клетками (70%). ФотоРЦ обращены в сторону пигментных клеток.

Колбочки (6млн.) расположены в основном в центральной ямке, но чем ближе к периферии, тем больше палочек и меньше колбочек. Работают при хорошем освещении (в 70 раз меньше чувствительность, чем у палочек). Различают 3 вида: красный, зеленый и синий (обеспечение цветового зрения) по трем типам зрительного пигмента: йодопсин, хлоролаб, эритролаб. Структура их близка, но разлагаются при определенной длине волны.

Палочки (120млн.) в центральной ямке вообще отсутствуют.

Обеспечивают сумеречное зрение, нет селективности по длине волны (по цвету, черно-белое зрение). Способны различать движение (граница движения черно-белого). Палочки периферии сетчатки замкнуты на горизонтальные и биполярные клетки через ГАМК-синапсы.

В состав каждого РЦ входят:

1. Наружный светочувствительный сегмент (содержит зрительный пигмент и ядро)

2. Внутренний сегмент (содержит много митохондрий)

3. Синаптическое тело (пресинаптическая терминаль): медиатор — глутамат, ГАМК, глицин.

Наружный сегмент состоит из 400—800 тонких дисков (стопка дисков в палочках) или складок (в колбочках). Диск — это двойная мембрана с молекулами белка и связанного с ним родопсина (палочки) Родопсин (альдегид вит. А -ретиналь+ белок — опсин), связанный с белком мембраны дисков (по сути он является 7-TMS).

Трансформация светового сигнала.

При поглощении фотона родопсин изменяет свою структуру (11 последовательных стадий). В итоге разрыва связи ретиналя с опсином, освобожденный ретиналь (но уже транс-форма) связывается Gt-белком (*трансдуцин*), меняя при этом его конформацию. Тот, в свою очередь, активирует фосфодиэстеразу цГМФ. Последняя, взаимодействуя с неселективными Na и Ca каналами оставляет их открытыми. Поэтому ее гидролиз активированной ФДЭ приводит к закрытию не селективных Na и Ca каналов, через которые в темноте эти ионы диффундировали в клетку, и к повышению скорости выхода калия из клетки (гиперполяризация—открытие K-каналов). Все это вместе вызывает гиперполяризацию мембраны клетки (или уменьшение деполяризации от -40мВ до -90мВ). Таким образом, фотоРЦ — вторично чувствующий РЦ, который восстанавливает мембранный потенциал покоя (МПП) нервной клетки на свету, в результате чего выделение медиатора глутамата прекращается (в темноте в состоянии деполяризации мембраны фотоРЦ он постоянно выделялся). При поглощении фотона восстанавливается МПП выделение медиатора уменьшается или прекращается вовсе

Пигментные клетки содержат меланин и они: а) поглощают избыток и рассеянный свет (гасит эффект отражения), б) регулируют метаболизм фотоРЦ (синтезируют компонент родопсина — ретиналь из вит. А), в) фагоцитируют поврежденные фотоРЦ клетки.

Биполярные клетки, с которыми фотоРЦ образуют синаптические контакты, могут проявлять песмейкерную активность (спонтанная

деполяризация) и имеют 2 типа глутаматных РЦ (два типа клеток):

Первый тип биполярных клеток Off при «выключении света» происходит выделение синаптического глутамата, что стимулирует специальный глутаматный РЦ биполярной клетки. Это ведет к деполяризации мембраны фотоРЦ.

Второй тип биполярных On при «выключенном свете» соединение глутамата со спец. РЦ этой клетки блокирует РЦ, вследствие этого спонтанная деполяризация биполярной клетки угнетается. При «включении света» происходит гиперполяризация (восстановление МПП) фотоРЦ и прекращении выделения глутамата, РЦ начинают высвобождаться и активироваться, позволяя проявляться пейсмейкерной спонтанной деполяризации биполярной клетки. Имеются также биполярные клетки с 2 видами РЦ одновременно. В последнем варианте (включение света) 1тип РЦ отключается (нет глутамат). И в том и другом случае, в результате развития деполяризации через синаптические контакты на другом полюсе передают возбуждение на дендриты ганглиозных клеток.

Рецептивное поле (РПл) — участок сетчатки с определенным количеством РЦ, от которых получают стимуляцию ганглиозная клетка. РПл по форме круглое, не имеет четких территориальных границ. У каждой ганглиозной клетки может быть несколько полей. Они могут сильно перекрываться (расположение фотоРЦ разных РПл перемежается). У разных ганглиозных клеток размеры ганглиозных полей разные: минимальны в центральной ямке сетчатки и постепенно возрастают к периферии.

Ганглиозные клетки выполняет пространственную суммацию светового сигнала. Описано более 20 субтипов ганглиозных клеток, но из них 80% связаны с биполярами центра сетчатки и имеют наименьшие РПл. Площадь РПл может меняться (латеральное торможение). Так при улучшении освещенности предмета РПл уменьшается. Большую роль в организации РПл играют горизонтальные и амакриновые клетки.

Горизонтальные клетки проявляют свою роль на периферии сетчатки-соединяют несколько рецепторных и биполярных клеток. Медиатор фотоРЦ (глутамат) их тормозит, но его отсутствие (освещение) приводит к деполяризации горизонтальной клетки. При этом они выделяют ГАМК или глицин- тормозные медиаторы, осуществляя латеральное торможение биполярных клеток. Для амакриновых клеток характерно кратковременное возбуждение.

Амакриновые клетки возбуждаются биполярными клетками при деполяризации последних. Амакриновые клетки обеспечивают также

латеральное торможение, но ганглиозных клеток. По времени это торможение противоположно (контрастно) торможению горизонтальных клеток.

1.2. Обратная афферентация.

Обратная афферентация осуществляется в том числе ганглиозными клетками. По своему размеру делятся на три типа:

1. Ганглиозные клетки малого размера -равномерно распределены по всей сетчатке (40%), проецируют в верхние бугры 4-холмия (определение движения объекта и движения глаз).

2. Среднего размера клетки (55%) —получают информацию от центрально расположенных колбочек и палочек, несут информацию в латеральное коленчатое тело и зрительную кору

3. Большие клетки (5%) имеют широкие дендритные поля в сетчатке, проецируют в оба латеральных коленчатых тела и верхние бугры 4-холмия.

Только на уровне ганглиозных клеток формируются типичные потенциалы действия (ПД). У них также есть спонтанная активность. При отсутствии со стороны биполярных клеток стимулов в них возникает спонтанная деполяризация (ПД- с частотой 5имп/сек.). Стимуляция ганглиозных клеток изменяет их активность. На них также имеются 2 типа глутаматных РЦ. Отсюда имеются 3 типа ганглиозных клеток:

— *On-клетка (включение света)* -отвечают деполяризацией (частота ПД увеличивается) на освещение фотоРЦ находящихся в центре их рецепторного поля (РП), в тоже время при освещении фотоРЦ находящихся на периферии их РП частота ПД падает. При одновременном освещении реакция центра преобладает.

— *Off-клетки (выключение света)* уменьшение освещенности центра РП приводит к увеличению частоты ПД.

— *On- Off-клетки* —дают короткие ответы на перемещение света через их РП (границы света и темноты).

Ганглиозные клетки связаны с несколькими биполярными клетками через синаптические контакты (медиатор глутамат), а через них и с несколькими фотоРЦ В процессе изменения освещенности тот или иной тип клеток возбуждается.

Передача светового сигнала в сетчатке осуществляется по 2 направлениям:

1. *Вертикальное* — в цепи фотоРЦ- биполярная клетка -ганглиозная клетка, Этот путь обеспечивает остроту (различение) и цветовое зрение.

2. *Горизонтальное* —вовлечение в вертикальную цепь горизонтальных и амакриновых клеток.

Суммация информации с периферии сетчатки (в основном палочки) с помощью горизонтальных клеток — передача на биполярную кл.- с нее на амакриновую — с нее на ганглиозную М-типа. Это путь обеспечивает высокую чувствительность черно-белого зрения (малая освещенность), регистрацию движения.

Передача зрительного сигнала в ЦНС.

1. *Ретинопрефектальный путь* (10% зрительного тракта) — первичные центры зрения бугры 4-холмия (зрачковые рефлексы, движение глаз, сторожевые рефлексы).

2. *Ретино-колленчатый путь* (90%) собственно функция зрения. Имеет 2 параллельных пути от М и Р-типа ганглиозных клеток

1.3. «Исполнительные структуры».

Для реализации функций зрительного анализатора необходима оптическая система глаза, которая осуществляет:

А) фокусировку изображения и глубину его резкости с помощью сокращения *реснитчатой мышцы* (изменение кривизны оптической линзы-хрусталика). Сократительный стимул передается посредством преганглионарных волокон 3 пары черепно-мозговых нервов, а постганглионарных волокон реснитчатого ганглия с использованием ацетилхолина (М-хРЦ мышцы).

стимуляция α -адрено РЦ — НА из постганглионарных симпатических волокон каротидного нерва.

Б) регуляцию освещенности сетчатки с помощью сокращения *сфинктерной и дилаторной мышцы радужки*. Сократительный стимул передается через постганглионарные парасимпатические волокна реснитчатого ганглия посредством нейротрансмиттера ацетилхолина на М-хРЦ мышцы.

Глазодвигательная система виды и задачи:

1. Удержание изображения в центральной ямке сетчатки — фиксация взора на статическом и динамическом объекте.

2. Наложение изображений от второго глаза — сведение и разведение зрительных осей с целью проецирования изображения от глаз на одни и те же участки сетчатки (сведение осей — конвергенция — близкие предметы, разведение осей (параллельны) — дивергенция — отдаленные предметы).

3. Скачкообразные следящие движения (саккадические): а) произвольное рассматривание объекта, б) рефлекторные (сторожевой рефлекс).

4. Микротремор — высокочастотные мало амплитудные колебания

глазных яблок для осуществления функции зрения (постоянная освещенность РЦ — утрата его способности реагировать), надо сдвинуть, а также позволяет сравнить сигналы одного и того же объекта на двух рядом лежащих Рцах (контрастность, четкость контуров).

Все эти задачи обеспечиваются работой 6 наружных поперечно-полосатых мышц глазного яблока и 3 черепно-мозговыми нервами (ствол мозга). Движения можем осуществлять в любых плоскостях. Кроме этого, имеют значение постоянные оптические свойства: кривизна и прозрачность роговицы, хрусталика и стекловидного тела. Все это зависит от тканевого метаболизма, кровотока и слезной жидкости (секреция регулируется гипоталамусом и лимбической системой через пара — и симпатическую стимуляцию от РЦ глазного яблока, носа, глотки и гортани, а также от различных отделов ЦНС (кора).

1.4.Центральная архитектоника.

Обработка зрительной информации происходит в следующих мозговых структурах:

1. *Верхние бугры 4-холмия* — преимущественно потенциал действия (ПД) на движущийся стимул. Здесь также расположены нейроны отвечающие за глазодвигательные рефлексy (On— Off ганглиозные клетки), сочетание звуковой, пространственной (положение головы) информации, возврат из первичной зрительной коры (первичный центр пространственной ориентации).

2. *Латеральное коленчатое тело (ЛКТ)* — 3 слоя нейронов связаны с сетчаткой глаза этой же стороны, 3 других — с контралатеральной стороной. Нейроны сгруппированы по принципу концентрических РПл. Выделяют 2 типа нейронов: а) реагирующие на контраст, б) реагирующие на свет-темноту. В обеих группах есть нейроны с РПл **On— Off-центрами**. Система нейронов сетчатки и латерального коленчатого тела выполняет разделительный (от каждого глаза) цветовой анализ, пространственный контраст и среднюю освещенность. Активный отбор для коры по критерию внимания и сознания через активацию связей Кора — ЛКТ- РФ — ствол мозга — ЛКТ в обоих направлениях.

Восприятие и обработка сигналов в коре.

В каждом полушарии коры представлены лишь контралатеральные половины полей зрения обоих глаз. Нейронные колонки получающие сигналы от каждого глаза образуют чересполосицу, одновременно реагируя на многие признаки объекта. Эта нейронная мозаика в процессе обучения становится упорядочной.

1. *Первичная зрительная кора (поле 17)* — восприятие причем 50% ее

нейронов обрабатывают информацию из центральной ямки. Обнаруживает зрительный стимул (ориентирует его в пространстве), определяет форму, размер, контрастность и направление движения-формирование ощущения. На пирамидах 4 слоя заканчиваются аксоны Р-клеток ЛКТ (анализ деталей объекта) М-клетки ЛКТ заканчиваются в более поверхностных слоях (анализ движения).

2. *Нижняя височная кора (поле 21)* — анализ сигналов и распознавание зрительных образов (ответ на вопрос: что мы видим?). Распознавание мелких деталей объекта.

3. *Кора ниже шпорной борозды* — анализ цветовых сигналов.

4. *Теменная доля сенсомоторной коры* — анализ пространственных характеристик (где находится), движения объекта.

Восприятие цвета

В сетчатке три типа колбочек, каждая работает как независимый приемник. Комбинация их возбуждения обрабатывается по всему афферентному тракту. Есть ганглиозные клетки с цветовыми РПл. То есть, один цвет возбуждает определенные горизонтальные, биполярные и ганглиозные клетки, а другой — гиперполяризует определенные горизонтальные, биполярные и этим тормозит ганглиозные клетки. Нейроны ЛКТ также представлены по типу цветоконтрастных РПл. Но полный анализ цвета происходит в коре.

1.5. Полезный приспособительный результат.

Подводя итог морфофункциональному описанию функциональной подсистемы зрительного анализатора следует сказать, что ее **полезным приспособительным результатом**, необходимых для успешного выживания и обеспечивающих адаптивный эффект, ведущим фактором образования ФС и показателем ее деятельности являются: а) совокупность сбора (глазодвигательная функция), фокусировки, восприятия (сетчатка), передачи (сетчатка, зрительный путь), обработки: сетчатка, первичные центры (подушка, зрительного бугра, передние бугры 4-холмия), таламус, зрительные зоны коры. Система зр. анализатора обеспечивает 90% всей сенсорной информации в мозг для осуществления функции зрения (форма, контраст, яркость, цвет, 3-х мерность, статическая и динамическая пространственная оценка (размер, скорость)).

2. Системные компенсаторно-приспособительные реакции.

В системе зрительного анализатора системные КПП представлены, прежде всего, процессами зрительной адаптации (ЗА). Они направлены на оптимизацию зрительного восприятия, заключающийся в изменении

абсолютной и избирательной чувствительности в зависимости от условий внешней, детектируемой анализатором, среды. Различают световую (цветовую) и темновую адаптацию. При нормальном состоянии зрительного анализатора она индуцируется интенсивностью и яркостью воздействующего на глаз света. Процесс световой адаптации глаза базируется на следующих механизмах:

1. *Адаптация рецепторов* — процесс снижения (редукции) активности рецепторов по мере действия раздражителя с постоянными физическими характеристиками. Характер адаптации рецепторных механизмов зависит:

- от свойств вспомогательного аппарата;
- от особенностей воспринимающих структур рецептора;
- от свойств регенеративных элементов нервного окончания;
- от свойств синаптического контакта между рецептирующей клеткой и окончанием сенсорного нейрона (вторичночувствующий рецептор).

2. *Адаптивные гормоны* — кортикостероиды и катехоламины, стимулирующие деятельность нейронной основы функциональных систем, в том числе и зрительного анализатора.

3. *Адаптация нервных центров* — адаптация, проявляющаяся снижением возбудимости нервных центров при длительном воздействии раздражителя.

Адаптация темновая — комплекс физиологических КПР, проявляющихся повышением световой чувствительности глаза в условиях недостатка освещения. ЗА к темноте (сумеречному свету) происходит в результате: а) фотохимических реакций в сетчатке (восстановление зрительного пурпура); б) переключения зрения с колбочкового на палочковый рецепторный аппарат; в) увеличения площади рецептивных полей (пространственная суммация); г) увеличения площади зрачка.

Темновая адаптация происходит и в колбочках, но она заканчивается быстрее и чувствительность колбочкового восприятия возрастает лишь в 10—100 раз. ЗА к темноте продолжается значительно дольше, чем адаптация к свету: за первые 30—45 мин происходит повышение световой чувствительности в 8—10 тысяч раз. Однако процесс адаптации идет и в течение последующих часов пребывания в темноте, достигая максимума примерно на 2—3 часа

При темновой адаптации в зрительном анализаторе происходит ряд изменений:

1. Увеличение диаметра зрачка в 4 раза. Это позволяет глазу собрать в 16 раз больше света. Расширение зрачка происходит медленнее, чем сужение. Так, после выключения света лишь за 3 минуты он достигает

своего максимального диаметра (с возрастом максимальный диаметр зрачка уменьшается).

2. Нарастает концентрация светочувствительных пигментов (родопсина и йодопсина) в фоторецепторах сетчатки (в палочках и колбочках). Это происходит довольно медленно на протяжении десяти и более минут. Нарастание концентрации происходит за счет восстановления этих пигментов. На свету, под действием кванта света, родопсин расщепляется (а точнее, происходит его выцветание, то есть ретиналь (производное витамина А) отделяется от скотопсина (белка, входящего в состав родопсина)). При этом фотохимические процессы в сетчатке происходят весьма экономно, то есть при действии даже очень яркого света расщепляется только небольшая часть имеющегося в палочках родопсина. При прекращении же действия света (при темновой адаптации) родопсин начинает восстанавливаться. Полное восстановление родопсина у человека занимает около 30 минут.

3. Переход с колбочкового зрения на палочковое. При высокой освещенности функционируют только колбочки и они способны обеспечивать высокую остроту зрения и цветовосприятие. Функционирование колбочек еще продолжается в течение 5—7 минут после начала темновой адаптации. Далее начинают активно функционировать палочки и их чувствительность активно повышается еще около часа в 100 000—200 000 раз. Палочки обеспечивают при темновой адаптации достаточно хорошую видимость предметов. Но из-за того, что палочки расположены более плотно на периферии, чем в центральной ямке (где преобладают колбочки), периферическое зрение при темновой адаптации лучше (то есть острота зрения меньше, чем при колбочковом зрении). При этом резко падает возможность различать цвета предметов: в сумерках красный становится черным, а сине-фиолетовый — очень светлым. Это происходит потому, что максимум спектральной чувствительности у палочек сдвинут относительно колбочек в голубой конец спектра. Это явление носит название сдвига Пуркинье.

4. Темновая адаптация сопровождается медленной ретиномоторной реакцией. В ходе неё темные пигментные гранулы меланина, которые находятся в отростках пигментного эпителия и окружают фоторецепторы сетчатки, перемещаются из отростков в тела клеток эпителия. Тем самым они открывают доступ света к фоторецепторам, что опять же повышает чувствительность палочек.

5. В ходе адаптации темновой адаптации наблюдается снижение нейронной чувствительности биполярных клеток, на которые поступают

сигналы от многих палочек. Каждая освещенная и обесцвеченная палочка направляет свой сигнал некоему нейронному «адаптационному пулу», который дальше регулирует чувствительность большой группы палочек.

Адаптация световая — комплекс физиологических КПР, проявляющихся снижением световой чувствительности глаза и обеспечивающих эффективную работу зрения на ярком свете (дневное зрение), в сумерках (сумеречное зрение), при очень слабом освещении (ночное зрение). Световая адаптация происходит быстро и занимает при средней яркости до 4 -7 минут. Такие большие изменения чувствительности наблюдаются только у глаза человека, а также у тех животных, сетчатка которых, как и у человека, содержит палочки. Слишком яркий свет вызывает неприятное ощущение ослепления, потому что раздражение палочек из-за слишком быстрого разложения родопсина чрезвычайно сильно, они «ослеплены». Даже колбочки, которые не защищены еще зернами черного пигмента меланина, раздражены слишком сильно. Верхняя граница слепящей яркости зависит от времени темновой адаптации глаза: чем дольше была темновая адаптация, тем меньшая яркость света вызывает ослепление. Если в поле зрения попадают очень ярко освещенные (слепящие) объекты, то они ухудшают восприятие сигналов на большей части сетчатки. Только по истечении достаточного времени приспособление глаза к яркому свету заканчивается, прекращается неприятное чувство ослепления и глаз начинает нормально функционировать. Полная световая адаптация длится от 8 до 10 мин.

Основные процессы, происходящие при световой адаптации:

1. Зрачок сужается (зрачковый рефлекс), что позволяет ограничить поток света, попадающий в глаз и предотвратить повреждение сетчатки. При ярком свете кольцевая мышца радужки сокращается, а радиальная расслабляется. При недостаточности этого защитного механизма человек вынужден прищуривать веки или даже закрывать глаза рукой от слишком яркого света. Веки и ресницы помогают защитить глаз от излишнего освещения

2. Наблюдается медленная ретиномоторная реакция. Позади рецепторов находится пигментный слой клеток, содержащий черный пигмент меланин. Меланин поглощает пришедшие через сетчатку световые лучи и не дает им отражаться назад и рассеиваться внутри глаза. Темные пигментные гранулы меланина из тел клеток эпителия перемещаются в отростки пигментного эпителия и окружают фоторецепторы сетчатки, тем самым они ограничивают доступ света к фоторецепторам.

Ретиномоторная реакция при световой адаптации препятствует излишнему воздействию на фоторецепторы света, защищает их от «засвечивания».

3. Переход с палочкового зрения на колбочковое в пределах нескольких миллисекунд, если до этого освещение было слабое, то с палочкового зрения глаз переходит на колбочковое. Начинает работать колбочковый аппарат сетчатки. При этом чувствительность колбочек уменьшается для восприятия большей яркости, а палочки в это время углубляются немного в слой колбочек. Этот процесс является обратным тому, что происходит при темновой адаптации. Наружный сегмент палочки намного длиннее, чем колбочки, и содержит больше зрительного пигмента. Это частично объясняет более высокую чувствительность палочки к свету: палочку может возбудить всего один квант света, а для активации колбочки требуется больше сотни квантов.

4. Световая чувствительность глаза зависит также и от влияний ЦНС. Раздражение некоторых участков ретикулярной формации ствола мозга повышает частоту импульсов в волокнах зрительного нерва. Влияние ЦНС на адаптацию сетчатки к свету проявляется по большей степени в том, что освещение одного глаза понижает световую чувствительность другого, неосвещенного глаза.

Адаптация цветовая — адаптация к цветовым раздражителям, проявляющаяся снижением цветовой чувствительности глаза к уровню яркости цветовых раздражителей (нарушение различения цветовых тонов). Цветовая адаптация позволяет зрительной системе поддерживать достаточно точное восприятие цвета при некотором изменении спектрального состава освещения. Колбочковое зрение обеспечивает восприятие цвета.

3. Основные патологические состояния и саногенетические реакции.

Среди многочисленной патологии органа зрения, насчитывающей, согласно Международной классификации болезней (МКБ-10), более 200 наименований патологических поражений глаза и его придаточного аппарата. Нарушения функции восприятия зрительного стимула могут быть связаны с поражением различных звеньев зрительного анализатора:

1. Воспринимающего аппарата — оптической системы глаза, сетчатки;
2. Проводящего аппарата — поражения зрительного нерва и зрительных проводящих путей в подкорковых образованиях и коре головного мозга;
3. Анализирующего аппарата — поражения подкорковых и корковых

зрительных центров.

Патология оптической системы глаза (роговицы, хрусталика, стекловидного тела) имеет своим следствием потерю или ухудшение одной из ведущих составляющих зрительного восприятия — рефракции, обеспечивающей фокусировку изображения на сетчатке. Нарушения рефракции проявляются в дальнозоркости, близорукости и астигматизме.

Дальнозоркость — один из видов аномалий рефракции, характеризующийся тем, что лучи света от любого близко расположенного объекта фокусируются за сетчаткой, вследствие чего изображение на сетчатке предстаёт расплывчатым. Причиной дальнозоркости может быть или относительная слабость преломляющего аппарата глаза (так называемая рефракционная дальнозоркость), или относительная короткость переднезадней оси глаза (так называемая осевая дальнозоркость).

Близорукость — один из видов аномалий рефракции в результате чрезмерного увеличения переднезадних размеров глазного яблока и, естественно, удаления сетчатки от преломляющих сред глаза (хрусталик, роговица). Осевая близорукость: задний фокус оптической системы при этом находится перед сетчаткой. Иногда относительно сильной оказывается преломляющая сила глаза и развивается рефракционная близорукость, но клинически наиболее часто встречается осевая. При прогрессирующей близорукости выделяют 2 этапа: псевдоблизорукость («спазм аккомодации») и истинная близорукость. Спазм аккомодации — это функциональное состояние напряжения рефракции, которое снимается специальными упражнениями, после чего зрение вновь восстанавливается до нормального. Истинная близорукость — это патологическое состояние, требующее очковой коррекции.

Астигматизм — характеризуется сочетанием в одном глазу разных видов рефракции или разных степеней рефракции одного вида, в силу неравномерной кривизны роговой оболочки, а в некоторых случаях — неправильной формы хрусталика. При наличии астигматизма глаза лучи, исходящие из любой точки, не дают на сетчатке точечного фокусного изображения. Хотя это нарушение рефракции встречается довольно часто, знания о причинах его развития и эффективной коррекции до сих пор остаются далеко не полными. Астигматизм не только резко снижает и затрудняет коррекцию остроты зрения, но и приводит к искажению изображения на сетчатке.

Патология сетчатки связана с её диффузными и ограниченными помутнениями, кровоизлияниями и пигментациями. Проявляется снижением центрального и периферического зрения, нарушением

цветового зрения, темновой адаптации и выпадениями в полях зрения. Их характер и выраженность зависят от локализации и распространённости патологического процесса. Наиболее частыми причинами резкого снижения, вплоть до потери, зрительной функции, являются отслойка сетчатки, её контузионный отёк, разрывы и отрывы, кровоизлияния в её слои.

Нарушения циркуляции крови в сетчатке занимают большое место в её патологии. В результате спазма или закупорки кровеносного сосуда внезапно наступает частичная или полная потеря зрения, с его последующим неполным восстановлением. Возникающие резкие застойные явления приводят к возникновению множественных мелких кровоизлияний по всему глазному дну, особенно в области диска зрительного нерва. Развивающийся отёк и атрофия зрительного нерва могут приводить к стойкой утрате зрения.

Дистрофические изменения сетчатки (ретинодистрофии) характеризуются постепенной утратой остроты и периферического зрения. Дегенерация (дистрофия) сетчатки — нередкая патология пожилого возраста. Воспаления сетчатки (ретиниты) возникают вследствие заноса инфекции через кровь при сепсисе, при поражении собственно сосудистой оболочки глаза вследствие туберкулёза, ревматизма, токсоплазмоза и др., при травматических повреждениях глаз, при воздействии на глаза ультрафиолетовым или ионизирующим излучением. Помутнения сетчатки (ретинопатии) могут возникать как самостоятельно, так и вследствие нарушения обменных процессов в организме нейроциркуляторного характера, например, при диабете, воспалительных заболеваниях почек, гипертонической болезни.

Патология проводникового отдела зрительного анализатора может быть обусловлена аномалией развития зрительного нерва, которая, как правило, носит врождённый или приобретенный характер. Полная необратимая слепота сопутствует врождённым атрофиям зрительных нервов, в то же время врождённая гипоплазия (недоразвитие) и пигментация диска зрительного нерва могут наблюдаться при сохранённом зрении. Из приобретенных аномалий наиболее часто наблюдается застойный диск зрительного нерва — отёк диска невоспалительного характера, обусловленный, как правило, повышением внутричерепного давления. Причинами этого явления могут быть различные «объёмные» процессы в головном мозгу: абсцессы, гидроцефалия, паразитарные кисты (эхококкоз мозга), туберкуломы, травмы черепа и глазницы, опухоли и пр.

Атрофические процессы в зрительном нерве могут возникать как следствие воспалительных или застойных явлений в слепом пятне, интоксикаций при отравлениях метиловым спиртом, хинином и др. веществами, при ботулизме. Характер зрительных изменений при воздействии на другие участки зрительных проводящих путей зависит от локализации патологического процесса, как правило, опухоли, аневризмы сосудов и желудочков головного мозга. Полное поражение зрительного нерва до хиазмы (перекреста) приводит к слепоте соответствующего глаза, при сохранении содружественной реакции зрачков на свет. При поражении зрительного пути раньше развиваются дефекты поля зрения на зелёный и красный цвета, а затем — на белый.

Патология подкорково-коркового отдела зрительного анализатора наблюдается при поражении обширных участков латерального колленчатого тела и зрительной лучистости развивается гомонимная гемианопсия, когда выпадают обе левые или обе правые половины полей зрения. Поражение небольших участков зрительной лучистости, а также опухоли или абсцессы височной и затылочной долей коры большого мозга, вызывают выпадение четвертых частей поля зрения (квадрантов), возникает квадрантная гемианопсия. При этом, как правило, сохраняются центральные участки полей зрения.

Помимо выпадения полей зрения, могут наблюдаться и другие его расстройства. Так, при нарушении мозгового кровообращения, опухолях, воспалительных процессах, мигрени, в результате раздражения корковых центров зрительного анализатора может возникать фотопсия — ощущение светящихся точек, искр, огненных поверхностей. Поражение более обширных участков коры большого мозга вызывает искаженное восприятие зрительных образов (метаморфопсия), возможны также зрительные галлюцинации.

При поражении наружной поверхности затылочной доли левого полушария (сосудистые заболевания головного мозга, опухоли, проникающие ранения) может возникнуть зрительная агнозия (неузнавание предметов при сохраненном зрительном их восприятии).

При ряде заболеваний, например, прогрессивном параличе, миастении, могут развиваться зрительные расстройства в связи с поражением двигательного аппарата глаза, обусловленным изменениями стволовых ядер глазодвигательного, отводящего и блокового нервов. При этом наблюдается нарушение бинокулярного зрения за счет расстройства конвергенции, что может сопровождаться и нарушением процесса аккомодации, связанного с одновременным напряжением аккомодационной мышцы и сокращением

зрачков (реакция зрачков на конвергенцию и аккомодацию).

Заболевания, связанные с нарушением темновой адаптации. Существуют нарушения темновой адаптации, которые называют гемералопией, или куриной слепотой. Есть несколько видов этого заболевания: симптоматическая — встречается при различных заболеваниях органа зрения (пигментная дистрофия сетчатки, глаукома, сидероз); эссенциальная — связана с дефицитом витамина А (так как родопсин включает в свой состав одну из форм витамина А), заболеваниях печени (ксерофтальмия). врожденная — причины до конца не выяснены, возможно, в отдельных случаях имеет семейно-наследственный характер.

Системные саногенетические реакции

Наиболее часто встречающиеся патологическими состояниями зрительного анализатора являются нарушения рефракции: дальнозоркость, близорукость и астигматизм.

Дальнозоркий глаз по своему устройству не может хорошо видеть ни вдаль (откуда идут параллельные лучи), ни вблизи (откуда идут расходящиеся лучи). Однако большинство дальнозорких людей хорошо видит вдаль и часто вполне удовлетворительно вблизи. Объясняется это формирование саногенетической реакции — дополнительной аккомодацией глаза, позволяющей за счёт дополнительного напряжения связочного аппарата хрусталика сильнее преломлять попадающие в глаз лучи и сводить их в фокус на сетчатке. Следовательно, лица с дальнозоркостью вынуждены постоянно напрягать аккомодацию как при зрении вблизи, так и вдаль, создавая некоторое привычное, постоянное напряжение аккомодации.

Для близоруких характерна другая СГР — приближение предмета к глазам при рассматривании, сильное склонение головы во время письма или рисования, прищуривание при рассмотрении предметов вдаль. При сильном приближении рассматриваемого объекта к глазам, последние сильно конвергируют (сводят зрительные оси обоих глаз на фиксируемом предмете), что облегчает аккомодацию глаза. При длительной конвергенции у близоруких может развиваться особое состояние непроизвольного длительного напряжения аккомодации (так называемый «спазм аккомодации»), что ещё более усиливает преломляющую способность глаза и делает его как бы ещё более близоруким, чем он есть. В этом случае можно говорить о формировании «порочного круга» саногенеза. Основные причины прогрессирующей близорукости кроются в чрезмерном напряжении аккомодации глаза, вызванном большой зрительной нагрузкой. Например, число близоруких в северных районах

больше, чем в южных. Эти отклонения связывают с уровнем инсоляции.

При наличии астигматизма в силу неравномерной кривизны роговой оболочки или неправильной формы хрусталика расфокусировка происходит по одной из осей изображения (вертикальной или горизонтальной). При астигматизме глаза лучи, исходящие из любой точки, не дают на сетчатке точечного изображения— фокусного изображения. Хотя это нарушение рефракции встречается довольно часто, знания о причинах его развития и эффективной коррекции до сих пор остаются далеко не полными. Астигматизм не только резко снижает и затрудняет коррекцию остроты зрения, но и приводит к искажению изображения на сетчатке. В качестве специфической СГР организмом используется дополнительная accommodation или «достройка» изображения по оси расфокусировки изображения с помощью корковой части анализатора, проводящим восприятия предмета и формирующего его образ.

Системные саногенетические реакции при поражении зрительного анализатора, прежде всего, при слепоте и слабовидении, имеют компенсационный характер и подчиняются принципам компенсации, описанным в первой части книги. В основе сложного механизма компенсации лежит перестройка интегративных функций организма, регулируемых ЦНС. Эта перестройка заключается в восстановлении или замещении нарушенных или утраченных функций независимо от того, какая часть организма повреждена. Например, потеря зрения или нарушение деятельности какого-либо звена зрительного анализатора приводит к сложной перестройке взаимодействия сохранных звеньев системы или других систем сенсорных анализаторов. Все эти перестройки осуществляются автоматически. Чем тяжелее дефект, тем большее количество систем организма включается в процесс компенсации. Наиболее сложные функциональные перестройки наблюдаются при нарушениях центральной части зрительного анализатора — нервной системы. Таким образом, степень сложности механизмов компенсаторных явлений находится в зависимости от тяжести дефекта.

Автоматизм включения компенсаторных функций не определяет сразу механизмы компенсации. Так, при сложных нарушениях деятельности организма они формируются постепенно. Постепенность развития компенсаторных процессов проявляется в том, что они имеют определенные стадии становления, которые характеризуются особым составом и структурой динамических систем нервных связей и своеобразием протекания процессов возбуждения и торможения. Поскольку компенсация дефектов зрения и их последствий, является

функцией высшей нервной деятельности, рассмотрим, какие изменения происходят в ней в результате полной или частичной утраты функций зрительного анализатора и как это отражается на процессе компенсации.

Исследования высшей нервной деятельности слепых показали, что выпадение или глубокие нарушения функций зрительного анализатора влияют на условия, в которых протекает деятельность организма, и вызывают серьезные перестройки внутрицентральных взаимоотношений. Эти перестройки приводят к некоторому усилению тормозного процесса. Преобладание тормозного процесса проявляется в снижении скорости выработки условных рефлексов, замедлении выработки дифференцировок и переделки сигнальных значений условных раздражителей на противоположные. Снижение скорости упомянутых процессов находится в зависимости от степени нарушения зрительных функций — у totally слепых скорость выработки условных рефлексов при прочих равных условиях ниже, чем и частично зрячих. Практически это проявляется в том, что для выработки условного рефлекса или дифференцировки инвалиду по зрению необходимо большее количество подкреплений, чем нормально видящему. О некотором снижении уровня возбуждения в центральной нервной системе при слепоте свидетельствует также менее яркая выраженность и более быстрое угасание ориентировочного рефлекса. О наличии сдвигов в работе ЦНС говорят и данные электроэнцефалографических исследований, показавшие, что у слепых в большинстве случаев отсутствует или слабо выражен альфаритм, снижен уровень биоэлектрической активности мозга.

Некоторое усиление тормозного процесса не только, не препятствует, но и в известной степени способствует деятельности слепых. Так, опора при отсутствии зрения на многообразные сложные сигналы, особенно в трудных случаях пространственной ориентации слепого, предъявляет повышенные требования к корковому торможению. Оно обуславливает концентрацию раздражения и имеет огромное значение для развития и совершенствования процессов компенсации. При помощи тормозных процессов происходит тонкая дифференциация анализаторной деятельности и повышение стойкости выработанных условных рефлексов, прочности динамических стереотипов. Путем торможения постоянно корректируется сигнализационная деятельность больших полушарий в зависимости от изменяющихся условий.

Говоря о функциональных сдвигах, нельзя не отметить происходящие при длительной, особенно врожденной слепоте морфологические изменения в центральной нервной системе — редуцированность развития

затылочных долей мозга и уменьшение толщины коры зрительного центра. Подобные дегенеративные изменения возникают в результате отсутствия внешней стимуляции зрительных зон мозга и являются проявлением закона единства структуры и функции (выключение функции вызывает распад структуры). Однако особенности, возникающие в высшей нервной деятельности и касающиеся прежде всего протекания основных нервных процессов, а также некоторое усиление вегетативной реактивности (слюно- и потоотделение, электропроводимость кожи и др.) являются частными и не меняют принципиально свойств нервной системы и законов ее деятельности. Упомянутые выше особенности высшей нервной деятельности слепых являются не патологическими, а саногенетическими и не оказывают отрицательного влияния на организм.

Саногенетические механизмы компенсации повреждения зрительного анализатора базируются как и в норме на комплексной, интегративной аналитико-синтетической деятельности ЦНС. Например, в таком виде деятельности, как пространственный анализ, который при дефектах зрения страдает, прежде всего, участвует сложная динамичная система анализаторов. При выпадении функции зрения возникает временное нарушение в этой системе, но в дальнейшем нарушенная функция замещается за счет деятельности других анализаторов (слухового, кинестезического), то есть происходит перестройка системы сохранных анализаторов.

Сокращение поступающих в кору мозга зрительных и проприоцептивных импульсов, обусловленных дефектами зрения и снижением двигательной активности, сокращение количества и редуцированность поступающих извне импульсов может приводить к торможению коры. Однако снижение тонуса коры при слепоте имеет место далеко не всегда. Это объясняется более и менее эффективной перестройкой внутрицентральных координационных отношений, а также совершенствованием сохранных функциональных систем, обеспечивающих компенсаторный эффект. Иначе говоря, тонус коры поддерживается за счет сигналов с сохранных анализаторов, поступающих в большем количестве нежели в норме, и повышенной возбудимостью подкорки, «заряжающей» кору и проявляющейся в повышенной вегетативной реактивности слепых.

Активация новых корковых центров приводит к образованию новых временных нервных связей и подавлению старых, и, в конечном итоге, к возникновению нового динамического стереотипа. Разумеется, перестройки системы нервных связей и переход к новому стереотипу —

процесс длительный, сложный, порой болезненный. Однако, несмотря на трудности, связанные с формированием нового стереотипа, этот процесс следует всячески формировать, поскольку от степени прочности новых стереотипов зависит уровень приспособленности слепого или слабовидящего к изменившимся жизненным условиям.

Наличие общих механизмов компенсации не исключает, а, напротив, предполагает существование частных механизмов, определяющих специфику новых функциональных отношений при каждом дефекте в зависимости от его локализации и тяжести. Данное положение подтверждается найденными различиями в саногенетическом механизме компенсации у частично-зрячих и слабовидящих. Если у первых в основе приспособления лежит внутрицентральная перестройка деятельности всех анализаторов, то у вторых таковая отсутствует и компенсация осуществляется за счет перестройки ряда зрительных функций. Компенсаторные перестройки зависят от степени тяжести и времени появления дефекта, что подтверждается данными электроэнцефалографических исследований. Они показали различные функциональные состояния мозга слепых, проявляющиеся в степени выраженности альфа-ритма, и депрессии электрических потенциалов при различных по тяжести поражениях зрения. Кроме того, с тяжестью дефекта связан фокус максимальной электрической активности мозга, перемещающийся по мере снижения остроты зрения из затылочной в центральные области коры.

Уровень компенсаторной приспособляемости зависит от уровня развития нервной системы. Например, у ослепленных собак и кошек разрушаются нервные клетки коленчатого тела, через которое проходят нейрозрительные пути, происходит уменьшение коленчатого тела в размерах. У ослепших людей никаких патологических изменений в морфологической структуре мозга, как правило, не обнаруживается. Отсутствие патологических изменений (распада нервных клеток) в зрительных зонах мозга у людей, потерявших зрение, объясняется высоким уровнем развития центральной нервной системы и сложившейся у человека сложной динамической системой связей между мозговыми центрами.

Компенсация является синтезом биологических и социальных факторов. Для компенсации дефекта имеют значение уровень развития общественных отношений и технического прогресса, положение инвалида в обществе, условия семейного и школьного воспитания, состояние здравоохранения и социального обеспечения и многие другие социальные

факторы. Наличие двух различных групп факторов (биологических и социальных) не означает их взаимоисключающей противоположности. Напротив, подлинно научный, материалистический взгляд на компенсацию утверждает единство и взаимодействие этих факторов.

У людей с глубокой патологией зрительного анализатора была выявлена специфическая СГР — психологическая компенсация. Было установлено, что инвалиды по зрению в целом склонны к появлению реактивных образований. В большинстве случаев данная специфика проявляется в реакции ухода от мира: деятельность минимизируется до удовлетворения повседневных потребностей, жизненные цели не ставятся, жизнедеятельность протекает в приспособительном режиме. При этом индивид относится к себе либо с агрессией из-за неспособности, в следствие дефекта, выполнять различного рода деятельность, либо, напротив, он считает, что ему «все должны». (занимается «коллекционированием» социальных льгот, дотаций и гуманитарной помощи). При этом его деятельность, направленная на приобретение этих льгот, носит весьма активный характер. Особо следует отметить, что гиперкомпенсационные сценарии в развитии адаптивных паттернов наиболее характерны для мужской части обследуемых.

Женщинам с глубокой патологией зрительного анализатора более свойственна компенсация дефекта за счет использования сохранных сенсорных систем и внутренних ресурсов личности. По всей видимости, такое положение вещей связано с тем, что женщины в большей степени ориентированы на реализацию себя в семье.

II. ПОДСИСТЕМА СЛУХОВОГО АНАЛИЗАТОРА

Слух — это отражение действительности в форме звуковых явлений. Звук- колебательные волны упругой среды (амплитуда и частота). — зависит от среды. Слух живых организмов развивался в процессе их взаимодействия с окружающей средой. Звуковая информация особенно незаменима там, где зрение бессильно, что позволяет заблаговременно получать достоверные сведения обо всех живых организмах до встречи с ними. Слух реализуется через деятельность механических, рецепторных и нервных структур, преобразующих звуковые колебания в нервные импульсы. Эти структуры составляют в совокупности слуховой анализатор — вторую по значимости сенсорную аналитическую систему в обеспечении адаптивных реакций и познавательной деятельности человека.

Особая роль слухового анализатора у человека связана

с членораздельной речью, поскольку слуховое восприятие является её основой. Любые нарушения слуха в период становления речи ведут к задержке в развитии или к глухонемоте, хотя весь артикуляционный аппарат у ребёнка остаётся не нарушенным. У взрослых людей, владеющих речью, нарушение слуховой функции не ведет к расстройству речи, хотя резко затрудняет возможность общения между людьми в их трудовой и общественной деятельности.

1. Морфофункциональное строение и основные функции.

Совокупность анатомических и нервных (центральных и периферических) структур, обеспечивающих восприятие, преобразование, передачу и обработку звуковой информации. Слуховой анализатор включает в себя: а) рецепторный (периферический) аппарат — это наружное, среднее и внутреннее ухо; б) проводниковый (средний) аппарат — слуховой нерв; в) центральный (корковый) аппарат — слуховые центры в височных долях больших полушарий. Орган слуха человека улавливает (наружное ухо), усиливает (среднее ухо) и воспринимает (внутреннее ухо) звуковые колебания, представляя собой, по сути, дистантный анализатор, периферический (сенсорный) отдел которого располагается в пирамиде височной кости (улитке).

1.1.Рецепция результата.

Рецепторы слуха находятся в базилярной пластинке спирального органа, расположенного в средней части канала. Базилярная пластинка состоит из примерно 20 тысяч тонких эластичных волокон, натянутых в виде струн различной длины между костным спиральным гребнем и наружной стенкой улитки (наподобие музыкального инструмента — арфы). У начального завитка улитки волокна короче и тоньше, а у последнего — длиннее и толще. Натяжение волокон постепенно ослабевает от основания к верхушке улитки. Связь между волокнами весьма слабая, и поэтому возможно изолированное колебание отдельных участков мембраны. В колебание вовлекаются только те волоски, которым сродни частоты поступившего сигнала (по типу явления резонанса). Чем меньше колеблющихся волосков, и чем ближе они расположены к окну преддверия, тем ниже по частоте звук.

Действующим началом слухового восприятия является не частота, а амплитуда звука. Амплитудному максимуму каждой частоты в диапазоне слышимости соответствует специфический участок базилярной мембраны. Под влиянием звуковых амплитуд в лимфе обеих лестниц улитки происходят сложные динамические процессы и деформации мембран, при

этом место максимальной деформации соответствует пространственному расположению звуков на основной мембране, где наблюдались вихревые движения лимфы. Чувствительные волосковые слуховые клетки (25 тысяч клеток), расположенные на базилярной мембране, представляют собой механо-РЦ. Внешние клетки (ближе к верхушке текторальной мембраны) и внутренние клетки (расположены в один ряд). При вибрации основной мембраны сгибаются волоски, которые погружены в текторальную мембрану. Один край покровной (текторальной) мембраны, которая не обладает резонансными свойствами, закреплен, а другой — свободен. Сенсорные клетки сильнее всего возбуждаются там, где амплитуда колебаний базилярной мембраны максимальна, поэтому разные частоты действуют на различные клетки. Приводимые в колебание волосковые клетки (на каждой клетке по 100 ворсин) касаются покровной мембраны и изменяют свою форму, что приводит к возникновению в них потенциала возбуждения

В плазматической мембране в области волосков расположены механо-чувствительные ионные К-каналы. Мембрана клеток в покое непроницаема для ионов К, а отрицательный мембранный потенциал покоя создается не выходом ионов К из клетки, а работой Na/K насоса в электрогенном режиме и K/Cl ионных обменников, а также выходом ионов Na из клетки. При перемещении слуховых клеток относительно текторальной мембраны даже малый наклон волоска вызывает их открытие. В результате концентрационного и электрогенного градиента ионы К из эндолимфы устремляются в клетку, вызывая ее деполяризацию и формирование РП.

Когда действие звука прекращается и покровная мембрана (волосок) приходит в исходное состояние каналы закрываются и клетка реполяризуется. РП формируется в основном во внутренних слуховых клетках и распространяется по мембране клетки до ее основания, где расположен синапс.

Внутренняя слуховая клетка образует синапс (глутамат) с дендритом псевдоуниполярного нейрона спирального ганглия. Внешняя слуховая клетка — ГАМК-эргический синапс с аксоном эффекторного нейрона спирального ганглия. Канал передачи эффекторного сигнала даже от КБП (настройка слухового аппарата- прислушивание и выделение требуемого звука).

В волосковых клетках различают 3 вида электропотенциалов:

1. *Эндокохлеарный* — постоянный потенциал улитки. Секрет сосудистой полоски (эндолимфа) богат ионами Na и K. Отсюда общий

заряд $+80\text{мВ}$. В РЦ- клетках — (-80мВ), разность потенциалов -160мВ . При воздействии звука (вибрации) открываются ионные каналы РЦ-клеток и развивается микрофонный и суммационный потенциал.

2. *Микрофонный потенциал* — деформация волосков ($4000—5000\text{Гц}$), если больше чем 5000Гц , то развивается

3. *Суммационный потенциал* — сдвиг постоянного потенциала всей улитки (возбуждение дендритов биполярных клеток). Таким образом, диапазоны частот могут кодироваться по разному.

Передача импульсов — каждое волокно имеет свою частотную настройку: кодирование местом- резонанс в разных участках мембраны- возбуждаются разные РЦ и от них определенные проводящие волокна (в основном высокочастотный спектр). Частотная настройка: дискретное кодирование пачками импульсов слуховых нейронов (низкие частоты).

1.2. Обратная афферентация.

Колеблющиеся волосковые клетки вызывают возбуждение лишь в строго определённых волокнах слухового нерва, а значит, и в строго определённых нервных клетках коры головного мозга. Возникающее в определённых группах рецепторных клеток возбуждение, в виде нервных импульсов распространяется по волокнам слухового нерва в ядра ствола мозга, подкорковые центры, расположенные в среднем мозге, где информация, содержащаяся в звуковом стимуле, многократно перекодируется по мере прохождения через различные уровни слухового тракта.

Слуховые пути содержат 90%-афферентных волокон и 10%-эфферентных волокон. Всего в слуховом нерве примерно 30 000 — 40 000 афферентных волокон. К слуховым волоскам подходят дендриты волосковых (биполярных) чувствительных клеток, входящих в состав спирального узла, расположенного тут же, в центральной части улитки. Аксоны же биполярных (волосковых) клеток спирального (улиткового) узла формируют слуховую ветвь преддверно-улиткового нерва (VIII пара черепно-мозговых нервов), идущего к ядрам слухового анализатора, расположенным в мосту (второй слуховой нейрон), подкорковым слуховым центрам в четверохолмии (третий слуховой нейрон) и корковому центру слуха в височной доле каждого полушария, где формируются в слуховые ощущения. Слуховые пути имеют тонотопическую организацию (основа частотного анализа), то есть сигнал от определенной клетки будет поступать по определенным волокнам и нейронам в определенные участки КБП

Весь путь имеет 3 перекреста (для организации биаурального

взаимодействия) и 3—5 уровней замыкания (переключения). От РЦ-клеток — нейронам спирального ганглия (1нейрон) — в кохлеарные ядра продолговатого мозга (2нейрон) — верхняя олива (3нейрон, 1перекрест) — задние бугорки 4-холмия (4 нейрон, первичный центр слуха) — медиальное коленчатое тело (5 нейрон) — первичная слуховая кора (поля 41, 42, 3 перекрест).

1.3.«Исполнительные структуры».

Наружное ухо включает ушную раковину и наружный слуховой проход, который заканчивается плотной фиброзной мембраной — барабанной перепонкой, являющейся границей между наружным и средним ухом. Ушная раковина служит коллектором звуковых волн и определителем направления источника звука при слушании двумя ушами (бинауральный слух). Оно также фокусирует, усиливает (слуховой проход-резонатор) и фильтрует звук. Оба уха выполняют одну работу, но не сообщаются, что способствует более полному получению информации. защита Слуховой проход является не только проводником звуков, но и резонатором в диапазоне речевых частот от 2 000 до 2 500 Гц. Звук усиливается на эти частоты от 5 до 10 дБ. Продольные колебания воздуха, несущие звук, вызывают механические колебания барабанной перепонки, но для того, чтобы быть переданными мембране окна улитки, отделяющей среднее ухо от внутреннего, и далее — эндолимфе внутреннего уха, эти колебания должны быть существенно усилены.

Среднее ухо — часть слуховой системы обеспечивающая преобразование колебаний воздуха в колебания жидкости, наполняющей внутреннее ухо. Основной частью среднего уха является барабанная полость — небольшое пространство объемом около 1см³, находящееся в височной кости. Здесь находятся три слуховые косточки: молоточек, наковальня и стремечко. Слуховые косточки, как самые маленькие фрагменты скелета человека, представляют цепочку, передающую колебания. Рукоятка молоточка тесно срослась с барабанной перепонкой, головка молоточка соединена с наковальней, а та, в свою очередь, своим длинным отростком — стремечком. Основание стремечка закрывает окно преддверия, соединяясь таким образом с внутренним ухом. Полость среднего уха связана с носоглоткой посредством евстахиевой трубы. Одно из важных условий нормальной воздушной передачи звуков — отсутствие разности в давлении по обе стороны барабанной перепонки, что обеспечивается вентиляционной способностью слуховой («евстахиевой») трубы. Последняя имеет длину 3,5см и ширину всего 2мм, и соединяет в виде канала барабанную полость с носоглоткой. При глотании этот

проход открывается, вентилируя среднее ухо и происходит уравнивание давления в нём с атмосферным

Функции среднего уха: а) усилитель звуковых колебаний, уловленных ухом (площадь барабанной перепонки 20—30 раз больше чем мембрана овального окна); б) перевод звуковых колебаний в колебания жидкости (увел. акустического сопротивления); в) демпфер (ослабление звука через мышцы, барабанную перепонку, и евстахиевую трубу); г) модулятор (настройка на нужный звук мышцами- расслабление). Звукопроводящий аппарат — весьма совершенная механическая система. Она способна отвечать на минимальные колебания воздуха и проводить их к звукопринимающей системе, где осуществляется первичный анализ звуковой волны. Система слуховых косточек обеспечивает, по новейшим данным, усиление приходящего с барабанной перепонки звука в 20—25 раз, что позволяет преодолеть сопротивление мембраны овального окна, отделяющего полость среднего уха от полости внутреннего и передать колебания эндолимфе внутреннего уха. Роль барабанной перепонки и слуховых косточек сводится к трансформации воздушных колебаний большой амплитуды и относительно малой силы в колебания ушной эндолимфы с относительно малой амплитудой, но большим давлением. При звуках большой интенсивности система сочленения слуховых косточек приобретает защитное, амортизирующее значение. Основной путь доставки звуков к улитке — воздушный, второй путь — костный. В этом случае звуковая волна непосредственно действует на кости черепа.

Внутреннее ухо имеет наиболее сложное строение. Расположенное в каменистой части височной кости, оно представляет собой костный лабиринт, внутри которого находится перепончатый лабиринт из соединительной ткани. Перепончатый лабиринт как бы вставлен в костный лабиринт и, в общем, повторяет его форму. Между костным и перепончатым лабиринтами находится перилимфа, внутри перепончатого — эндолимфа. Во внутреннем ухе различают три отдела: улитку, преддверие улитки и полукружные каналы, но сенсорным аппаратом слуха является лишь улитка. Два другие образования относятся к системе вестибулярного анализатора. Отделы разделяются основной мембраной. Отсеки заполнены жидкостью: вестибул и барабанная — перилимфа, среднее — эндолимфа (близка к внутриклеточной жидкости, много ионов К), по отношению к перилимфе имеет положительный заряд. Высокая концентрация ионов К в эндолимфе создается специальными эпителиальными клетками, которые за счет обменных насосов Na-K, K-Cl (особый тип каналов), накачивают ионы К в эндолимфу. Механические

колебания от окна передаются в перилимфу, распространяясь горизонтально и вертикально, то есть на основную мембрану, которая передает колебания на эндолимфу.

Орган слуха находится в улитке, которая представляет собой спиральный костный канал, который спирально завивается вокруг костного стержня конусообразной формы на 2,5—2,75 завитка, и слепо заканчивается в области верхушки пирамиды. Спиральный канал улитки имеет длину 28—30 мм. По диаметру в начальном отделе спиральный канал широкий (6мм), а по мере приближения к верхушке улитки постепенно суживается, достигая 2мм. От стержня, вокруг которого проходит этот канал, в просвет последнего, отходит костная спиральная базилярная (основная) пластинка, и, направляясь в сторону периферической стенки спирального канала, заканчивается, не доходя до нее, на середине поперечника канала. От свободного края костной спиральной пластинки к противоположной стенке улитки на всем протяжении натянута базилярная пластинка, которая является частью перепончатой улитки. Таким образом, спиральный канал улитки продольными перегородками оказывается разделённым на верхнюю (лестница преддверия), среднюю (спиральный орган) и нижнюю (барабанная лестница) части, заполненные эндолимфой.

Основная мембрана — соединительнотканые струны арфы (треугольной формы с узкой и расширяющейся частью) разной длины. При воздействии звуковых колебаний в струнах может наблюдаться явление резонанса (в узких — высокие частоты, в широких — низкие). На основной мембране расположены разного вида клетки:

1.4.Центральная архитектоника.

Первичный анализ звука начинается уже на уровне слуховых клеток: резонансные свойства основной мембраны (возбуждаются те или иные клетки). Этот анализ захватывает зону до 1000 Гц. Если больше, тот вовлекаются другие механизмы распознавания частот. Чем больше интенсивность, тем больше вовлекается нейронов. Центральная архитектоника слухового анализатора представлена нейронами нижних бугорков 4-холмия, которые: а) участвуют в формировании дифференциации восприятия звука, б) формируют стереотонические рефлексы (сторожевой рефлекс), в) подготавливают кору через таламус к восприятию дифференциации звуков.

Слуховая зона коры локализуется в височных долях (поля 41 — первичная слуховая кора и 42 — вторичная, ассоциативная слуховая кора по Бродману), эта многократно перекодированная информация

преобразуется в слуховое ощущение. Ассоциативные поля принимают участие в организации эмоциональных реакций на звук, распознании и организации речи.

Кора больших полушарий (первичная и вторичная слуховая кора):

1. Часть нейронов специализируется на восприятии коротких и низкочастотных звуков (начало звуковой информации, ритм-оценка интервала между звуками).

2. Другая часть нейронов специализируется на оценке информации от 2 ушей (обеспечение стереозвучания и трехмерности звука (пространственная его локализация)).

3. Третья часть нейронов (вторичная звуковая кора) отвечает за распознавание (по принадлежности) звуков.

Каждое полушарие коры головного мозга получает информацию от обеих ушей (бинауральный слух), благодаря чему становится возможным определять источник звука и его направление. Если звучащий предмет находится слева, то импульсы от левого уха приходят в мозг раньше, чем от правого. Эта небольшая разница во времени и позволяет не только определять направление, но и воспринимать звуковые источники из разных участков пространства. Такое звучание называется объемным или стереофоническим. В ходе этого процесса нейроны того или иного типа выделяют «свои» свойства стимула, что обеспечивает довольно специфичную активацию нейронов высших уровней. При этом в результате перекреста проводящих путей, звуковой сигнал из правого и левого уха попадает одновременно в оба полушария головного мозга. Основная мембрана внутреннего уха представлена на всех уровнях в виде карты проекции частот: каждая частота имеет свое представительство в мозге. Рецептивные поля нейронов, чем выше тем более усложняются по форме. Анализ звуков — разложение и отделение их по частоте за счет специализированных нейронов. В КБП есть клетки отвечающие только на один определеннный тон, частоту или смену частот. (тонические и фазические нейроны). Чем выше расположены нейроны слухового анализатора, тем большие частоты они детектируют (преобладание фазических нейронов над тоническими).

Для слухового анализатора адекватным раздражителем является звук. Основными характеристиками каждого звукового тона являются частота и амплитуда звуковой волны. Чем больше частота, тем звук выше по тону. Сила же звука, выражаемая его громкостью, пропорциональна амплитуде и измеряется в децибелах (дБ). Человеческое ухо способно воспринимать звук в диапазоне от 20 Гц до 20 000 Гц (дети — до 32 000 Гц). Наибольшей

возбудимостью ухо обладает к звукам частотой от 1000 до 4000 Гц. Ниже 1000 и выше 4000 Гц возбудимость уха сильно снижается. Звук силой до 30 дБ слышен очень слабо, от 30 до 50 дБ соответствует шёпоту человека, от 50 до 65 дБ — обыкновенной речи, от 65 до 100 дБ — сильному шуму, 120 дБ — «болевым порог», а 140 дБ — вызывает повреждения среднего (разрыв барабанной перепонки) и внутреннего (разрушение кортиева органа) уха. Порог слышимости речи у детей 6—9 лет — 17—24 дБА, у взрослых — 7—10 дБА. При утрате способности воспринимать звуки от 30 до 70 дБ наблюдаются затруднения при разговоре, ниже 30 дБ — констатируют почти полную глухоту.

Различные возможности слуха оцениваются дифференциальными порогами (ДП), т. е. улавливанием минимально изменяемых какого-либо из параметров звука, например, его интенсивности или частоты. У человека дифференциальный порог по интенсивности равен 0,3—0,7 дБ, по частоте 2—8 Гц. При длительном действии на ухо сильных звуков (2—3 минуты) острота слуха понижается, а в тишине — восстанавливается; для этого достаточно 10—15 секунд (слуховая адаптация).

1.5. Полезный приспособительный результат.

Подводя итог морфофункциональному описанию функциональной системы слухового анализатора следует считать полезным приспособительным результатом функциональной подсистемы слухового анализатора — преобразование звуковых воздействий (амплитуда, частота, длительность) через специфическую активность нейронов в ощущения слышимости (громкость, высота, продолжительность) с целью обеспечения адекватного для выживания восприятия и анализа акустических сигналов из неживой и живой природы, сигнализирующих о том, что происходит в окружающей среде, хотя следует особо указать, что слуховое восприятие не имеет прямого соответствия с физической характеристикой звука. К тому же чувствительность уха к разным частотам разная.

2. Функциональные показатели и системные КПР.

К основным свойствам органа слуха относится его способность различать высоту (частота) звука, громкость и тембр (окраска). Ухо человека воспринимает полосу звуковых частот от 16 до 20 000 Гц (от 12—24 до 18 000—24 000 Гц). Чем больше амплитуда звука, тем больше слышимость. Колебания с частотой менее 16 Гц (инфразвук) и выше верхней границы слухового восприятия (ультразвук) слуховой анализатор человека в обычных условиях не воспринимает. С возрастом слух постепенно ухудшается, смещается в сторону низких частот и зона

наибольшей чувствительности. Верхняя и нижняя границы слуха могут изменяться при заболеваниях органа слуха, в результате чего будет суживаться область слухового восприятия. Различные части диапазона воспринимаются ухом неравномерно. Наибольшей чувствительностью ухо обладает к звукам в зоне 1000—4000 Гц.

Минимальная энергия звуковых колебаний, способная вызвать ощущение слышимого звука, называется порогом слухового ощущения. Порог слухового ощущения определяет чувствительность уха: чем выше порог, тем хуже чувствительность и наоборот. Следует различать интенсивность звука — физическое понятие его силы и громкость — субъективную оценку силы звука. Интенсивность (или сила) звука, т. е. средняя энергия, переносимая звуковой волной к единице поверхности, измеряется в ваттах на 1 см² (1 Вт/см²). Звуковое давление, возникающее при прохождении звуковой волны в газообразной или жидкой среде, измеряется в микробарах (мкбар); 1 мкбар равен давлению в 1 дину на площади 1 см², что соответствует одной миллионной доле атмосферного давления. Порог восприятия звукового давления у человека равен 0,0002 мкбар, или 10⁻⁹ эрг, а максимальный порог переносимого давления — 10⁴ эрг, т. е. разница между минимальной и максимальной чувствительностью равна 10¹³ эрг и измеряется миллиардными величинами. Измерение слуха такими многоцифровыми единицами представляется крайне неудобным, поэтому единицей измерения уровня громкости звука, степени усиления (или ослабления) его является децибел (дБ), который обозначает отношение силы исследуемого звука к пороговому ее уровню. Децибел — 0,1 десятичного логарифма отношения силы данного звука к пороговому уровню. Введение такой единицы при акустических измерениях дало возможность интенсивность всех звуков области слухового восприятия выразить в относительных единицах от 0 до 140 дБ. Сила шепотной речи составляет примерно 30 дБ, разговорной — 60 дБ, уличного шума — 70 дБ, громкой речи — 80 дБ, крик у уха — 110 дБ, шум реактивного двигателя — 120 дБ. Максимальным порогом силы звука для человека является интенсивность 120—130 дБ; звук такой силы вызывает боль в ушах.

Слуховой анализатор обладает большой различительной способностью. Область восприятия различий по частоте характеризуется разностным, дифференциальным порогом частоты звука, иными словами — тем минимальным изменением частоты, которое может быть воспринято при сравнении двух различаемых частот. В диапазоне тонов 500—5000 Гц ухо различает изменение частоты в пределах 0,003%,

в диапазоне 50 Гц различительная способность выше и находится в пределах 0,01%.

Слуховой анализатор способен дифференцировать прибавку звука и по силе, т. е. различать появление новой большей интенсивности звука. Дифференциальный порог силы звука (ДП) будет большим в зоне низких частот и менее значительным в речевой зоне частот, где он равен в среднем 1 дБ.

Важной особенностью уха является способность к анализу сложных звуков. Звучащее тело, например струна, колеблется не только целиком, давая основной тон, но и своими частями (половиной, четвертью и т. д.), колебания которых дают обертоны (гармоники). Все окружающие нас природные звуки, кроме основного тона, содержат ряд обертонов, или гармоник, которые придают звуку определенную окраску — тембр. Звуки различных музыкальных инструментов одинаковой силы и высоты отличаются величиной, числом и качеством обертонов и легко распознаются ухом. Люди с так называемым музыкальным, или абсолютным, слухом способны производить анализ частоты звука, выделяя его составные обертоны, отличая две рядом расположенные ноты, тон от полутона. В основе музыкального слуха лежат тонкое распознавание интервалов и музыкальная (звуковая) память. Одной из особенностей слухового анализатора является его способность при постороннем шуме воспринимать одни звуки хуже, чем другие. Такое взаимное заглушение одного звука другим получило название маскировки.

Важным свойством слухового анализатора является его способность определять направление звука, получившая название ототопики. Ототопика возможна только при наличии нормально слышащих двух ушей, т. е. при хорошем бинауральном слухе. Определение направления звука обеспечивается следующими условиями: 1) разницей в силе звука, воспринимаемой ушами, поскольку ухо, которое находится ближе к источнику звука, воспринимает его более громким. Здесь имеет значение и то, что одно ухо оказывается в звуковой тени; 2) восприятием минимальных промежутков времени между поступлением звука к одному и другому уху. У человека порог этой способности различать минимальные промежутки времени равен 0,063 мс. Способность локализовать направление звука пропадает, если длина звуковой волны меньше двойного расстояния между ушами, которое равно в среднем 21 см. Поэтому ототопика высоких звуков затруднена. Чем больше расстояние между приемниками звука, тем точнее определение его направления; 3) способность воспринимать разность фаз звуковых волн, поступающих

в оба уха.

В горизонтальной плоскости человек различает направление звука наиболее точно, — Так, направление резких ударных звуков, например выстрелов, определяется с точностью до 3—4°. Ориентация в определении направления источника звука в сагиттальной плоскости зависит в определенной мере от ушных раковин.

Показатели слуха.

1. *Диапазон частот*- от 16 до 20 т. Гц. Диапазон интенсивности: слышимость от 20 ДцБ (острота слуха), 140 ДцБ- порог болевой чувствительности. При 200 ДцБ срабатывают защитные механизмы.

2. *Абсолютная чувствительность (наибольшая)* — от 1 до 4 кГц (низкий не слышен: свои звуки не слышим вн. органы). С возрастом порог чувствительности повышается.

3. *Дифференциальная чувствительность (частота и интенсивность)* — 1% -частота, 1 ДБ —интенсивность. Область наибольшей остроты слуха 2—5 кГц

4. *Пространственная (где источник) и временная дифференциация* — ч $\sqrt{2}$ уха: разница во времени достижения звука каждого уха и различия (сдвиг по времени) при анализе на слуховых полях коры (суммация и конвергенция) Время длительности —порог ощущения и изменение этого порога.

Компенсаторно-приспособительные реакции.

В системе слухового анализатора, как и в системе зрительного, системные КПР представлены, прежде всего, процессами адаптации. Сенсорная адаптация (СА) — физиологическое приспособление органа слуха к действующему звуковому раздражителю в виде реазации ряда КПР, с целью приспособления анализаторов к силе и длительности действия раздражителя. Все эти виды адаптации базируются на свойствах как периферических рецепторов, так и центральных нейронов. СА проявляется как в повышении, так и в понижении чувствительности анализатора и направлена на оптимизацию слухового восприятия. Изменение чувствительности — процесс обратимый: после прекращения звукового воздействия пороги вскоре возвращаются к исходным. СА происходит не только к звуку, но и к тишине; при этом чувствительность обостряется, анализатор готовится (настраивается) воспринять звуки наименьшей силы.

Физиологический механизм этой КПР заключается в активации в возбужденном звуковом рецепторе обратного синтеза распавшихся в волосковых клетках так называемого слухового вещества- происходит в клетках Дейтерса в течение некоторого времени, которое и соответствует

периоду адаптации. При этом виде адаптации ее процесс происходит только в рецепторе, а кора головного мозга в нем не участвует.

СА играет также защитную роль против сильных и продолжительных звуков.

Пороговая слуховая адаптация — слуховая адаптация, наступающая при прослушивании непрерывного тона пороговой интенсивности и заключающаяся в повышении величины порога на 10—15 дБ. У разных людей адаптация протекает различно и имеет индивидуальные особенности, как и восстановление чувствительности. СА к уровню звука приводит к *повышению слухового порога*, но из этого не следует, что она нежелательна или бесполезна. СА к некоторым интенсивностям и частотам может в действительности *понизить дифференциальный порог*, усилив различие разных уровней слухового давления. Так, например, тон в 4000 Гц на рис 5—6 при 33 дБ УЗД имеет уровень громкости 40 фонов, а тот же тон при 52 дБ УЗД-60 фонов. Следовательно, в этой части графика, чтобы получить разницу уровня громкости в 20 фонов, нужно усиление звукового давления на 19 дБ. Но если ухо адаптировано к долгому воздействию 4000 Гц, то изофоны в этой области смещаются вверх; в частности, для низких уровней громкости изофоны сместятся дальше, чем для высоких. В результате разница в уровне громкости в 20 фонов потребует изменения меньше чем на 19 дБ УЗД, например на 14 дБ. Иными словами, *в адаптированном состоянии данная разница в уровне звукового давления вызовет большую разницу в уровне громкости*. Субъективная разница становится больше, и, следовательно, порог различения понижается.

Вышесказанное могло создать впечатление, что ощущение тона основано полностью на локализации смещения в улитке, зависимой от частоты, как это постулирует теория места, или на настройке волокон слухового нерва на их характеристические частоты. Однако не все психофизические наблюдения над тональными ощущениями можно объяснить одной только теорией места. Так, например, при стимуляции уха последовательностью коротких импульсов давления (щелчков) с интервалами в 5 мс, как и следовало ожидать, слышится тон в 200 Гц. Но если предварительно профильтровать звук так, чтобы пропускались частоты только выше определенного уровня (скажем, 600 Гц), то в стимуле уже не будет частоты 200 Гц. Однако субъективно воспринимаемый тон по-прежнему будет 200 Гц. Это явление еще не получило убедительного объяснения, но его нельзя объяснить одной только теорией места. По-видимому, мозг «воссоздает» недостающую основную частоту

информации, которая содержится в сохранившихся обертонах.

Механизм данного феномен адаптации связан с процессами, развивающимися в центральной нервной системе и может заключаться в создании доминантного очага, который или притягивает к себе более слабое возбуждение или создает в окружающих областях отрицательную индукцию. Он высказывает такое предположение на том основании, что при бинауральном раздражении звуками разной интенсивности значительно уменьшается адаптационный эффект.

От адаптации следует отличать утомление слухового анализатора, которое происходит при его перераздражении. Этот процесс более длительный и в отличие от адаптации всегда снижает работоспособность органа слуха. После отдыха явления утомления проходят, однако при частых и длительных воздействиях звуков и шума значительных интенсивностей развиваются стойкие нарушения слуховой функции. Утомление представляет близкое к адаптации явление, но отличается тем, что для восстановления порогов требуется более длительный период времени, так как при этом наступает понижение работоспособности органа, близкое к функциональному его истощению. В основе утомления лежит временное охранительное торможение в коре головного мозга, — это физиологическое явление, носящее защитный характер против патологического истощения нервных центров. под влиянием шума кора головного мозга приходит в состояние перенапряжения, изменяется динамика нервных процессов.

Не восстанавливающееся после кратковременного отдыха слуховое утомление, в основе которого лежит стойкое запредельного торможение в структурах головного мозга, носит название слухового переутомления, требующего для его снятия проведения целого ряда специальных лечебно-оздоровительных мероприятий.

3. Основные патологические состояния и саногенетические реакции.

По глубине нарушения слуха выделяют 4 степени:

- а) легкая — восприятие шепота на расстоянии 3—6м, разговорной речи 6—8м;
- б) умеренная — восприятие шепота — 1—3м, разговорной речи 4—6м;
- в) значительная — восприятие шепота — 1м, разговорной речи 2—4м;
- г) тяжелая — восприятие шепота — не бол. 5—10см от уха, разговорной речи — не более 2 метров.

Снижение остроты слуха в силу каких-либо патологических процессов в любом из отделов слухового анализатора (гипоакузия) или потеря слуха — это наиболее частое следствие патологии слухового анализатора. Более редкими формами нарушения слуха являются гиперракузия, когда даже обычная речь вызывает болевые или неприятные звукоощущения (может наблюдаться при поражении лицевого нерва); двоение звука (диплакузия), возникающее при неодинаковом воспроизведении левым и правым ухом высоты звукового сигнала; паракузия — улучшение остроты слуха в шумной обстановке, характерная для отосклероза.

Гипоакузия условно может быть связана с тремя категориями причин:

1. *Нарушения проведения звука* (механическое препятствие в наружном слуховом для прохождения звуковых волн (накоплением ушной серы, присутствие инородных тел). Нарушение слуха может быть вызвано разрывом барабанной перепонки при воздействии очень сильных шумов или звуков, например, взрывной волны. Потеря эластичности барабанной перепонки при воздействии производственных шумов приводит к постепенной потере остроты слуха (профессиональной тугоухости). Воспаление тимпанально-косточкового аппарата (образование спаек между стенками барабанной полости и перепонкой со снижением подвижности последней) Воспаления на внутреннее ухо (лабиринтит), на мозговые оболочки (менингит, абсцесс мозга), либо в возникновении общего заражения крови (сепсиса).

Отосклероз, заключающийся в разрастании губчатой ткани, чаще всего в области ниши овального окна, в результате чего стремечко оказывается замурованным в овальном окне и теряет свою подвижность. Иногда это разрастание может распространяться и на лабиринт внутреннего уха, что приводит к нарушению не только функции звукопроводения, но и звуковосприятия.

2. *Нарушения восприятия звука*. В этом случае повреждены волосковые клетки кортиева органа, так что нарушено либо преобразование сигнала, либо выделение нейромедиатора. В результате страдает передача информации из улитки в ЦНС и развивается сенсорная тугоухость.

Причина — воспаления внутреннего уха, воздействие внешних или внутренних неблагоприятных факторов: инфекции, интоксикации (лекарственная, бытовая и промышленная), травмы, интенсивное воздействие производственного шума, вибрации; нарушение кровоснабжения внутреннего уха; атеросклероз. Нарушения слуха возникают вследствие повышения давления эндолимфы на чувствительные клетки внутреннего уха, которое наблюдается при болезни Меньера.

Несмотря на то, что повышение давления при этом имеет преходящий характер, снижение слуха прогрессирует не только во время обострений болезни, но и в межприступный период.

3. Ретрокохлеарные нарушения — внутреннее и среднее ухо здоровы, но нарушены либо передача нервных импульсов по слуховому нерву к слуховой зоне коры больших полушарий, либо сама деятельность корковых центров (например, при опухоли головного мозга). Поражения проводникового отдела слухового анализатора могут возникать на любом его отрезке. Наиболее частыми являются невриты слухового нерва, под которыми понимается воспалительное поражение не только ствола слухового нерва, но и поражения нервных клеток, входящих в состав спирального нервного узла, находящегося в улитке. Нервная ткань очень чувствительна к любым токсическим воздействиям. Поэтому очень частым следствием воздействия некоторых лекарственных и токсических веществ, бактериальных токсинов является гибель нервных ганглиев спирального узла, которая приводит к вторичной нисходящей дегенерации волосковых клеток кортиева органа и восходящей дегенерации нервных волокон слухового нерва, с формированием полного или частичного выпадения слуховой функции.

Заболевания ствола слухового нерва возникают вследствие перехода воспалительных процессов с мозговых оболочек на оболочку нерва при менингите. Проводящие слуховые пути в головном мозгу могут страдать при врождённых аномалиях и при различных заболеваниях и повреждениях мозга. Это, прежде всего, кровоизлияния, опухоли, воспалительные процессы мозга (энцефалиты) при менингите, сифилисе и др. Во всех случаях такие поражения обычно не бывают изолированными, а сопровождаются и другими мозговыми расстройствами.

Повреждение височных долей мозга, где располагается слуховая кора, может происходить при кровоизлияниях в мозг, опухолях, энцефалитах. Затрудняется понимание речи, пространственная локализация источника звука и идентификация его временных характеристик. Однако подобные поражения не влияют на способность различать частоту и силу звука. Односторонние поражения коры ведут к понижению слуха на оба уха, больше — на противоположной стороне. Двусторонних поражений проводящих путей и центрального конца слухового анализатора практически не отмечается.

Саногенетические реакции.

Функциональная система слуха является саморегулирующейся системой, в которой можно выделить несколько уровней управления,

прежде всего субкортикальный и кортикальный. Первый обеспечивает регуляцию в системе на автоматизированном, строго запрограммированном уровне, второй — произвольную, на основе формирования субъективного звукового образа.

Патология системы звукопроведения (перфорация барабанной перепонки, ограничение подвижности слуховых косточек, ограничение подвижности подножной пластинки стремечка и нарушение проходимости слуховой трубы) вследствие отосклероза не сопровождается дегенеративными изменениями во внутреннем ухе. Наблюдаемое при этом сужение частотного диапазона слухового поля преимущественно за счет потери восприятия низких частот и снижение чувствительности звукового восприятия компенсируется за счет уменьшения дифференциального порога слухового восприятия. Слуховые рецепторы в норме способны выделять в свободном звуковом пространстве полезные сигналы интенсивность которых составляет 3—4% от интенсивности фоновых сигналов. При поражениях интенсивность воспринимаемого полезного сигнала повышается и может в значительной степени превышать фоновый уровень. Кроме этого, наблюдается переключение и использование сопряженных рецепторных зон заместительного для ассоциативного анализа звука..

При патологии сенсоневральной формой тугоухости (преимущественно поражение рецепторного аппарата). Резкое снижение динамического диапазона слухового поля как в частотном восприятии, так и при восприятии звуков низкой и высокой интенсивности сопровождается саногенетической реакцией заключающейся в том повышалась чувствительность восприятия звуков с малым приростом интенсивности звуков, что указывает на наличие в данной группе больных феномена ускоренного нарастания громкости. Однако, несмотря на изменения базовых элементов слуховой функции, более сложные ее компоненты не претерпевали сколь-нибудь значимых патологических изменений. Так, не снижается разборчивость речи несмотря на довольно значительные повышения порогов восприятия звуков и наличие шума в ушах за счет повышения коркового анализа речи за счет повышения активности корковых зон восприятия и анализа. Причем, как указывалось выше, уровень проведения этого звукового анализа будет повышаться по мере расширения зоны поражения рецепторного или звукопроводящего аппарата анализатора и переключение анализа слуховой информации на уровне кохлеарных ядер, верхнеоливарного комплекса.

При кохлеарном уровне поражения слуховой системы нарушается автоматизированная регуляция активности ФС, что приводит

к рассогласованию параметров ответной ориентировочной реакции и параметров звукового стимула. У больных с различной патологией головного мозга, предъявляющих жалобы на ухудшение разборчивости речи и снижение слуха, нормально функционирует вторая составляющая механорецепторов внутреннего уха, что позволяет говорить о полной сохранности основных элементов внутреннего уха

В этом случае системные саногенетические реакции при поражении слухового анализатора, прежде всего, при полной глухоте, имеют компенсационный характер и подчиняются принципам компенсации, описанным выше — первой части книги. В основе сложного механизма компенсации лежит перестройка интегративных функций организма, регулируемых ЦНС. Эта перестройка заключается в восстановлении или замещении нарушенных или утраченных функций независимо от того, какая часть организма повреждена: потеря слуха приводит к сложной перестройке взаимодействия сохранных звеньев системы других сенсорных анализаторов. Все эти перестройки осуществляются автоматически. Чем тяжелее дефект, тем большее количество систем организма включается в процесс компенсации. Наиболее сложные функциональные перестройки наблюдаются при нарушениях центральной части зрительного анализатора — нервной системы. Таким образом, степень сложности механизмов компенсаторных явлений находится в зависимости от тяжести дефекта.

Автоматизм включения компенсаторных функций не определяет сразу механизмы компенсации. Так, при сложных нарушениях деятельности организма они формируются постепенно. Постепенность развития компенсаторных процессов проявляется в том, что они имеют определенные стадии становления, которые характеризуются особым составом и структурой динамических систем нервных связей и своеобразием протекания процессов возбуждения и торможения. Поскольку компенсация дефектов зрения и их последствий, является функцией высшей нервной деятельности, рассмотрим, какие изменения происходят в ней в результате полной или частичной утраты функций зрительного анализатора и как это отражается на процессе компенсации.

ГЛАВА 13. Функциональная система социально-профессиональной деятельности: структура, морфофункциональное строение, основные функции и функциональные параметры. Системные компенсаторно-приспособительные реакции. Патогенез и саногенез системы

Как указывалось выше в соответствии с биологическими функциями организма все ФС по уровню структурной организации и произвольности реализации можно условно подразделить на гомеостатические и адаптивно-поведенческие. Если к непроизвольным, генетически детерминированным гомеостатическим системам относят ФС дыхания, питания, выделения (очищения), кислотно-щелочного, водно-солевого и минерального гомеостаза, белкового, углеводного и липидного гомеостаза, теплового гомеостаза, морфогенетического гомеостаза, организации внутренней среды и т. д., то к произвольным адаптивно-поведенческим системам человека можно отнести сенсорно-коммуникативную и социально-профессиональную ФС. Они представляют собой набор сложных многоступенчатых и многокомпонентных структур, которые базируются на ФС более низкого уровня и, прежде всего, на ФС гомеостаза и жизнеобеспечения. ФС этого уровня могут быть самым разнообразным, в зависимости от структуры задач организма на данный момент и в перспективе. ФС разной структуры и уровня организации, взаимодействуя между собой в процессе реализации различных функций, рождают довольно разнообразные и сложные сочетания. Адаптивно-поведенческие ФС подчиняются также принципам интеграции по горизонтали и вертикали различных ФС на основе иерархического, многосвязного одновременного и последовательного взаимодействия, что в конечном счете определяет адекватность социально-психологической адаптации. Функциональные системы поведенческого и особенно психического уровня, как правило, складываются по мере формирования у субъектов специальных потребностей и формируются в значительной степени в процессе обучения (системогенез).

Одним из видов адаптивно-поведенческих ФС можно считать специальные ФС социально-профессиональной деятельности человека,

в основе которых лежит социально-психологическая адаптация к новым социальным условиям жизнедеятельности. Социально-профессиональная адаптация, в конечном итоге, направлена на удовлетворение индивидуальных социально-экономических и психофизиологических потребностей: получение профессионального образования, удовлетворение материальных и духовных запросов, овладение профессиональными навыками труда, получение награды и защиты общества и т. д., то есть на достижение индивидом социально значимых результатов. Максимально эффективная и комплементарная адаптация к новым или изменяющимся социально-психологическим условиям окружающей среды — есть главный системообразующий фактор формирования любой поведенческой ФС. На протяжении всей жизни человека, с момента рождения и до самой смерти, его непрерывно сопровождает процесс адаптации. Она имеет двойственный характер: с одной стороны, адаптация представляет собой приспособления индивида к социальной среде, а с другой, — изменение индивидом этой среды в соответствии со своими интересами, социальным опытом и мировоззрением и общественными требованиями. То есть, личность, чтобы повысить уровень материального и социального комфорта, прилагает усилия к поиску действенных путей аккомодационного (усвоение правил среды) и ассимиляционного характера (преобразование среды). Собственно жизнь индивида можно представить как процесс естественного развития адаптационных возможностей (перманентная оптимизация сенсорно-коммуникативной и социально-профессиональной ФС) в различных условиях среды его жизнедеятельности или в определенных условиях.

Результативность адаптации является свидетельством о том, в какой степени человек соответствует среде жизнедеятельности, данным условиям и насколько его поведение, отношения и результативность деятельности соответствуют возрасту, социальным нормам и правилам, принятым в социуме, в котором он живет. Эффективность адаптации человека к той или иной ситуации во многом зависят от его индивидуальных, психофизиологических качеств, индивидуального своеобразия — оптимальности формирования и адекватности реализации адаптивно-поведенческих ФС. Критериями эффективности реализации ФС и адаптации является: а) положение, занимаемое индивидом в группе, коллективе, его социальный статус; б) продуктивность и эффективность деятельности; в) эмоциональное отношение к результатам своей деятельности и к самому процессу, к успеху или неудаче в ней). Таким образом, социальная адаптация представляет собой постоянный процесс

и результат активной реализации и совершенствования ряда ФС адаптивно-поведенческого уровня с целью максимального приспособления индивида к условиям изменяющейся социальной среды.

Механизм реализации любой адаптивно-поведенческой ФС включает в себя два аспекта: а) оптимизацию постоянного взаимодействия индивидуума с окружением; б) установление адекватного соответствия между собственными психическими и физиологическими характеристиками. Непосредственным толчком к началу процесса формирования ФС чаще всего становится осознание личностью того факта, что усвоенные в предыдущей социальной деятельности стереотипы поведения перестают обеспечивать достижение успеха и актуальной становится перестройка поведения в соответствии с требованиями новых социальных условий или новой для индивида социальной среды. Формирование и последующая реализация ФС социального взаимодействия инициируется: а) осознанием необходимости для индивида постепенных, эволюционных изменений в отношениях со средой через овладение новыми способами поведения (жизнедеятельности); б) приспособлением, которое рассматривается и как процесс, и как результат, деятельности личности в отношении к изменившимся (меняющимся) условиям материальной и социальной среды. Становление новых приспособительных «механизмов» ориентировано на гармонизацию взаимодействия человека со средой.

В становлении ФС социально-психологической адаптации выделяют три основных этапа:

а) ориентировочный, когда в ответ на весь комплекс новых воздействий, связанных с началом систематического обучения, все системы организма отвечают значительным напряжением;

б) неустойчивое приспособление, когда организм ищет и находит какие-то близкие к оптимальным варианты формирования и реализации ФС социально-психологической адаптации;

в) период относительно устойчивого приспособления, когда организм находит наиболее подходящие и продуктивные варианты реагирования на условия внешней социально-психологической среды, требующие меньшего напряжения ФС организма.

Особое внимание для врачей реабилитологов следует обратить на тот факт, что успешность формирования оптимальной ФС адаптивно-поведенческого уровня напрямую зависит не только от степени зрелости нейрофизиологических механизмов индивида, но и от многообразия и взаимообусловленности условий разноуровневых факторов окружающей

среды. Что не всегда позволяет индивиду самостоятельно сформировать оптимальную и эффективную ФС. Это обязывает общество уделять особое внимание через систему реабилитационных институтов и реабилитационных целевых программ содействию процессам социальной адаптации тех своих членов, чьи возможности адаптироваться к изменениям самостоятельно ограничены. Особенно это актуально для формирования психо-социальных адаптивных и профессионально-образовательных ФС (профессиональная адаптация, социально-психологическая адаптация и адаптация к условиям труда).

1. Морфофункциональное строение и основные функции.

Так как ФС социально-профессиональной деятельности, в основе которой лежит процесс социально-психологической адаптации, является сложной многослойной ФС — она базируется на целом комплексе ФС жизнедеятельности организма более низкого уровня, то в качестве отдельных ее структурных звеньев могут выступать ряд произвольных гомеостатических ФС, а в программе и алгоритме реализации на том или другом ее этапе могут быть задействованы чуть ли не все ФС, сформированные в процессе системогенеза на протяжении всей предыдущей жизни индивида. Так, например, социально-психологическая адаптация возможна только лишь благодаря активному познанию мира (как внешнего, так и внутреннего), анализу полученной о нем информации, ее трансформации в соответствии со своими потребностями и составлению на основе этого планов и программ предстоящей деятельности. Информацию о внешнем и внутреннем мире человек получает при помощи целого спектра сенсорных систем, которые и обеспечивают необходимый анализ (различение) этой информации, формирование ощущений и представлений о мире, а также специфических форм приспособительного поведения.

1.1. Рецепция результата.

Деятельность анализаторов, как правило, связывают с возникновением пяти чувств — зрения, слуха, вкуса, обоняния и осязания, при помощи которых осуществляется связь организма с внешней средой и формируются ощущения. Структур, воспринимающих раздражение из окружающей среды очень много, но предлагается выделять следующие виды анализаторов:

1. *Внешние анализаторы* — воспринимают и анализируют изменения внешней среды (зрительный, слуховой, обонятельный, вкусовой, тактильный и температурный), возбуждение которых воспринимается

субъективно в виде ощущений.

2. *Внутренние (висцеральные) анализаторы* — воспринимают и анализируют изменения внутренней среды организма, в частности, показатели гомеостаза в организме. Колебания внутренней среды в пределах физиологической нормы у здорового человека, как правило, не воспринимаются в виде каких-либо ощущений. Однако те колебания внутренней среды, которые выходят за пределы физиологической нормы, человек воспринимает в виде различных ощущений (чувство жажды голода и пр.). Данные ощущения формируются на основе биологических потребностей. В процесс их удовлетворения включаются различные поведенческие реакции (при возникновении чувства жажды вследствие возбуждения осмо- или волюморорецепторов формируется поведение, направленное на поиск и прием воды).

3. *Анализаторы положения тела* — воспринимают и анализируют изменения положения тела в пространстве и частей тела по отношению друг к другу. К данным анализаторам относятся вестибулярный и двигательный (кинестетический) анализаторы, импульсация от которых доходит до сознания человека (оцениваем положение нашего тела или его частей друг относительно друга).

4. *Болевой анализатор* — обеспечивает информацию о повреждающих действиях, что имеет особое значение для обеспечения целостности живого организма и его нормального функционирования. Необходимо отметить, что болевые ощущения могут возникать как при раздражении экстеро-, так и интерорецепторов.

Любой анализатор имеет три отдела: *периферический* (рецепторы), *проводниковый* (цепь афферентных периферических и промежуточных нейронов стволовых и подкорковых структур ЦНС) и *центральный* (сенсорные проекционные и ассоциативные зоны коры).

Принципы организации анализаторов: *многоуровневость*, *многоканальность* и *иерархичность*.

1. *Многоуровневость* — возможность специализации разных уровней и слоев центральной нервной системы по переработке отдельных видов информации, что обеспечивает организму возможность более быстро реагировать на простые сигналы, анализируемые уже на отдельных промежуточных уровнях.

2. *Многоканальность* — наличие параллельных нейронных каналов, т.е. в наличии в каждом из слоев и уровней множества нервных элементов, связанных со множеством нервных элементов следующего слоя и уровня, которые в свою очередь передают нервные импульсы к элементам уже

более высокого уровня, обеспечивая тем самым надежность и точность анализа воздействующего фактора.

3. *Иерархичность построения* — обеспечивает тонкое регулирование процессов восприятия информации посредством влияний из более высоких уровней на более низкие.

Данные особенности строения центрального отдела анализаторов обеспечивают их взаимодействие между собой, а также процесс компенсации функций в случае их нарушения. Именно на уровне коркового отдела анализатора осуществляется высший анализ и синтез афферентных возбуждений, что обеспечивает полное представление об окружающем мире.

Кодирование информации — процесс преобразования информации в условную форму (код), удобную для передачи по каналу связи. Универсальным кодом нервной системы являются *нервные импульсы*. При этом содержание информации определяется не амплитудой импульсов, а их частотой, объединением импульсов в «пачки», числом импульсов в такой «пачке», интервалами между «пачками». Для хранения информации в центральной нервной системе кодирование осуществляется с помощью структурных изменений в нейронах. В анализаторах кодируется качественная характеристика раздражителя (свет, звук и пр.), его сила, время действия, а также пространство, т.е. место действия раздражителя и локализация его в окружающей среде. В кодировании всех характеристик раздражителя принимают участие все отделы анализатора.

В периферическом отделе — кодирование качества раздражителя (его вид) осуществляется за счет специфичности рецепторов, т.е. способности воспринимать раздражитель определенного вида, к которому он приспособлен в процессе эволюции (т.е. к адекватному раздражителю). Сила раздражителя может кодироваться изменением частоты импульсов в генерализуемых рецепторами при изменении силы раздражителя, что определяется общим количеством импульсов в единицу времени (так называемое частотное кодирование). При изменении силы раздражителя может изменяться и число возбужденных рецепторов. Локализация действия раздражителя кодируется тем, что рецепторы различных участков тела посылают импульсы в определенные зоны коры большого мозга.

В проводниковом отделе — кодирование осуществляется только на «станциях переключения», т.е. при передаче сигнала от одного нейрона к другому, где и происходит смена кода. Необходимо отметить, что между импульсами в отдельном нервном волокне могут быть различные интервалы; импульсы формируются в пачки с различным числом; между

отдельными пачками могут быть также различные интервалы.

В корковом отделе — происходит частотно-пространственное кодирование информации, нейрофизиологической основой которого является пространственное распределение ансамблей специализированных нейронов и их связей с определенными видами рецепторов. Импульсы поступают от рецепторов в определенные зоны коры с различными временными интервалами. Поступающая в виде нервных импульсов информация перекодируется в структурные и биохимические изменения в нейронах. И именно в коре мозга осуществляется высший анализ и синтез поступившей информации.

Анализ в анализаторе заключается в том, что с помощью возникающих ощущений происходит качественное различение действующих раздражителей (световые, звуковые, тактильные и пр.), определение силы, времени, места, т.е. пространства, на которое воздействует раздражитель, а также его локализация (источник звука, света, запаха и пр.).

Синтез в анализаторе — это узнавание уже известного предмета, явления или же формирование образа того предмета или явления, который встречается впервые. Также необходимо отметить, что в том случае, если информация о предмете или явлении поступает в корковый отдел анализатора впервые, то формирование образа нового предмета или явления осуществляется благодаря взаимодействию нескольких анализаторов. При этом идет сличение поступающей информации со следами памяти о других подобных предметах или явлениях. Поступившая в виде нервных импульсов информация кодируется с помощью механизмов долговременной памяти.

Таким образом, процесс передачи сенсорного сообщения сопровождается многократным перекодированием информации и завершается высшим анализом и синтезом, происходящим в корковом отделе анализаторов, на основе чего в дальнейшем осуществляется выбор или разработка программы ответной реакции организма.

1.2. Обратная афферентация.

При рассмотрении такого звена ФС как «обратная афферентация» следует отметить, что в качестве него могут выступать обширные афферентные образования центральной нервной системы, воспринимающие афферентную сигнализацию с периферии о результатах действия. Характерной чертой такого афферентного аппарата является то, что он складывается до получения самих результатов действия. Исходя из этого «обратную афферентацию» следует рассматривать всю

совокупность анализаторов, объединенных понятием «сенсорная система».

Сенсорная система — часть нервной системы, состоящая из воспринимающих элементов — сенсорных рецепторов, получающих стимулы из внешней или внутренней среды, нервных путей, передающих информацию от рецепторов в мозг, и тех частей мозга, которые эту информацию перерабатывают. Получение информации из окружающей среды и от собственного тела является обязательным и необходимым условием адекватного формирования и последующей реализации ФС социально-профессиональной адаптации. Сенсорная система вводит информацию в мозг и анализирует ее. На каждом из этих уровней осуществляется процесс последовательной переработки информации: *рецепторы — первичные сенсорные нейроны — переключательные ядра - таламус — первичная сенсорная кора — вторичная сенсорная кора — ассоциативные области коры*

Основными функциями сенсорной системы являются:

- обнаружение сигнала (начинается в рецепторе);
- различение сигнала (начинается в рецепторах. Однако в этом процессе участвуют нейроны всей сенсорной системы. Характеризует то минимальное различие стимула, которое сенсорная система может заметить);
- передача и преобразование сигнала (в результате до высших центров мозга доводится наиболее существенная информация о раздражителе в форме, наиболее удобной для его надежного и быстрого анализа);
- кодирование сигнала (преобразование информации в условную систему — код);
- детектирование сигнальных признаков (избирательное выделение сенсорным нейроном того или иного признака раздражителя, имеющего значение. Осуществляется нейронами-детекторами, избирательно реагирующими лишь на определенные параметры стимула);
- опознание образов (конечная и наиболее сложная операция сенсорной системы. Заключается в отнесении образа к тому или иному классу объектов, с которыми ранее встречался организм, т.е. классификации образов. Синтезируя сигналы от нейронов-детекторов, высший отдел нервной системы формирует «образ» раздражителя и сравнивает его с множеством образов, хранящихся в памяти).

Общие принципы построения сенсорных систем

- *Многослойность* — наличие нескольких слоев нервных клеток, первый из которых связан непосредственно с рецепторами, а последний —

с нейронами моторных областей коры большого мозга. Данное свойство позволяет специализировать нейронные слои в зависимости от перерабатываемой информации, что обеспечивает организму более быструю реакцию на простые сигналы, анализируемые уже на первых уровнях сенсорной системы. Кроме того, создаются условия для избирательного регулирования свойств нейронных слоев путем восходящих влияний из других отделов мозга.

— *Многоканальность* — наличие в каждом слое множества (от десятков тысяч до миллионов) нервных клеток, связанных с множеством же клеток следующего слоя. Наличие множества таких параллельных каналов обработки и передачи информации обеспечивает сенсорной системе точность и детальность анализа сигналов, и большую надежность.

— *«Сенсорные воронки»* — их наличие обеспечивает разное число элементов в соседних слоях. «Сенсорные воронки» могут быть «суживающимися» и «расширяющимися». Физиологический смысл «суживающейся воронки» заключается в уменьшении избыточной информации, а «расширяющейся» — в обеспечении подробного и сложного анализа разнообразных признаков поступающего сигнала.

— *Дифференциация* — дифференциация сенсорной системы по вертикали заключается в образовании отделов, каждый из которых состоит из нескольких нейронных слоев. Следовательно, отдел в целом представляет собой более крупное образование, чем отдельный слой нейронов. При этом каждый отдел реализует конкретную функцию. Дифференциация по горизонтали заключается в различных свойствах рецепторов, нейронов и связей между ними в пределах каждого из слоев (например, в зрении работает два параллельных нейронных канала, идущих от фоторецепторов к коре большого мозга и по-разному перерабатывающих информацию, поступающую от центра и от периферии сетчатки глаза).

Регуляция деятельности сенсорных систем

Деятельность сенсорных систем находится под контролем как местных, так и центральных механизмов регуляции и осуществляется на все без исключения уровни. Нервные эфферентные влияния реализуются через нисходящие пути от более высоких уровней сенсорной системы к нижележащим уровням и имеют чаще всего тормозной характер (за счет различных видов торможения). На всех уровнях сенсорной системы существует *«латеральное торможение»*, при котором возбужденные элементы (рецепторы, нейроны) через коллатерали затормаживают соседние структуры. Чем сильнее возбужден

переключательный сенсорный нейрон, тем большее торможение соседних нейронов он вызовет. Благодаря такому тормозному влиянию (взаимодействию) предотвращается «растекание» возбуждения по нервной сети и происходит ограничение рецептивных полей.

Наряду с латеральным торможением, деятельность сенсорной системы регулируется «*возвратным торможением*», которое вызывается возвратной коллатералью аксона нервной клетки, ограничивает верхний предел частоты импульсов при увеличении интенсивности стимула на входе, при этом автоматически контролируя усиление реакции нейрона.

Периферический механизм регуляции рецепторов может осуществляться и *посредством гуморальных компонентов*. Например, гуморальным фактором, ответственным за латеральное торможение механорецепторов кожи, является аденозинтрифосфат (АТФ), освобождающийся из нервных окончаний в результате особого рода их активации.

Имеются и *вспомогательные механизмы регуляции активности рецепторов* (без изменения их возбудимости). Так, расширение или сужение зрачка ведет к изменению активности рецепторов сетчатки за счет изменения величины светового потока, который на сетчатку падает; изменение натяжения барабанной перепонки и фиксация слуховых косточек изменяет число возбужденных слуховых рецепторов и т. д.

Адаптация сенсорной системы

Необходимо отметить, что одной из важнейших специфических особенностей сенсорной системы является ее способность к адаптации, т.е. способность приспосабливать свои свойства к условиям среды и потребностям организма.

Сенсорная адаптация — общее свойство сенсорных систем, заключающееся в приспособлении к длительно действующему (фоновому) раздражителю. Адаптация проявляется в снижении абсолютной и повышении дифференциальной чувствительности сенсорной системы. Субъективно адаптация проявляется в привыкании к действию постоянного раздражителя (так, мы не чувствуем, не замечаем непрерывного давления на кожу привычной нам одежды).

Адаптационные процессы начинаются на уровне рецепторов, охватывая впоследствии все нейронные уровни сенсорной системы.

По скорости адаптации все рецепторы делятся на быстро и медленно адаптирующиеся. Быстро адаптирующиеся рецепторы после развития адаптации практически не посылают в мозг информации о раздражении. Медленно адаптирующиеся рецепторы эту информацию передают

в течение всего времени воздействия раздражителя, но лишь в ослабленном виде. Когда действие постоянного раздражителя прекращается, абсолютная чувствительность сенсорной системы восстанавливается.

В сенсорной адаптации важную роль играет эфферентная регуляция свойств сенсорной системы. Она осуществляется за счет нисходящих влияний более высоких на более низкие ее отделы. В результате происходит как бы перенастройка свойств нейронов на оптимальное восприятие внешних сигналов в изменившихся условиях. Состояние разных уровней сенсорной системы контролируется также ретикулярной формацией, включающей их в единую систему, интегрированную с другими отделами мозга и организмом в целом.

Взаимодействие сенсорных систем

Одним из важнейших свойств сенсорных систем является их способность к интеграции, взаимодействию с другими сенсорными системами. Взаимодействие сенсорных систем осуществляется на спинальном, ретикулярном, таламическом и корковом уровнях. Особенно широка интеграция сигналов в ретикулярной формации. В коре большого мозга происходит интеграция сигналов высшего порядка. В результате образования множества связей с другими сенсорными, а также неспецифическими системами многие корковые нейроны приобретают способность отвечать на сложные комбинации сигналов разной модальности. Это особенно типично для нервных клеток ассоциативных областей коры больших полушарий, которые обладают высокой пластичностью, что обеспечивает перестройку их свойств в процессе непрерывного обучения опознанию новых раздражителей. Именно межсенсорное взаимодействие на корковом уровне создает условия для формирования «карты (схемы) мира» и непрерывной координации с ней собственной «схемы тела» организма.

Информация, поступающая в мозг, необходима для простых и сложных рефлекторных актов, прежде всего, психической и социальной деятельности человека. Переработка сенсорной информации может сопровождаться, а может и не сопровождаться осознанием стимула. В том случае, если осознание происходит, принято говорить об ощущении. Понимание ощущений приводит к восприятию информации. Ощущения можно рассматривать как субъективное отражение объективного соотношения организма со средой, а их структуру — как систему взаимосвязанных функциональных систем.

Подводя итог описанию обратной афферентации в такой сложной ФС как социально-профессиональная деятельность следует отметить, что она

и в этом случае есть следствие любого результата, и успешного и неуспешного. Смысл обратной афферентации состоит в том, что в любом поведенческом акте, который направлен на получение какого-то приспособительного эффекта проинформировать о результатах совершенного действия, давая возможность организму оценить степень успеха выполняемого им действия, т.е. через звено обратной афферентации осуществляется постоянная оценка реально полученного результата с тем, который был «запрограммирован» в акцепторе результата действия.

1.3.«Исполнительные структуры».

Так как ФС социально-профессиональной адаптации являются комплексными многоуровневыми ФС, прежде всего, произвольной сознательной и целенаправленную деятельности, то к ее исполнительным органам можно отнести почти все ФС более низкого уровня организации: ФС жизнеобеспечения и биологической алаптации (гомеостатические, сенсорно-коммуникативные, опорнодвигательная и т. д.).

ФС произвольной речи — главное звено в алгоритме реализации ФС социально-профессиональной адаптации, безусловно, является. Речь — форма и инструмент организации общения людей с помощью звуковых и зрительных знаков. По И. П. Павлову, слово является «сигналом сигналов», выполняет функцию «удвоения мира», обеспечивает передачу опыта предыдущих поколений.

Функции речи:

1. *Коммуникативная роль* — речь как средство общения передает слушателю:

— вербальную информацию (смысл словесного сообщения);
— невербальную информацию (тембр, высота голоса, пол и возраст, эмоциональное состояние говорящего).

2. *Регулирующая роль* — внешняя и внутренняя речь как средство регуляции функций

организма и поведения:
— управление поведением других людей (например, в педагогической практике — обучение, воспитание);

— управление собственными действиями (внутренняя речь, развитие произвольного внимания, волевого поведения).

3. *Понятийная роль* — речь как орудие абстрактного мышления, средство выражения мыслей, один из механизмов интеллектуальной деятельности.

4. *Программирующая роль речи* — построение смысловых схем речевых конструкций, основанных на внутреннем программировании, осуществляемом с помощью внутренней речи.

Периферические механизмы речи:

1. *Механизм фонации* локализован в гортани, его физическая основа — колебания голосовых связок. Участвуют в фонации: генератор тонов — мышцы гортани и голосовые связки; энергодатчики — межреберные мышцы, диафрагма, мышцы брюшного пресса и спины, гладкие мышцы бронхов.

2. *Механизмы артикуляции* обеспечивают образование звуков, физическая основа артикуляции — резонанс полостей с постоянной или переменной конфигурацией (полости глотки, рта, носа, придаточные пазухи).

3. *Развитие тонких манипуляторных функций правой руки* (в том числе языка жестов) в ходе эволюции привело к формированию особых функций левого полушария и передаче «способностей» руки артикуляционным органам (развитию речи).

Центральные механизмы речи:

1. Механизмы восприятия речи.

А) *Слуховой центр речи Вёрнике* (верхняя височная извилина левого полушария):

— обрабатывает акустическую информацию из первичной слуховой коры;

— обеспечивает понимание смысла слов, организацию их в предложения;

— формирует внутреннюю речь (при его поражении возникают затруднения в понимании устной речи и в письме под диктовку — сенсорная афазия; речь при этом достаточно беглая, но обычно бессмысленная, т. к. больной не замечает речевых ошибок);

— передает информацию через дугообразный пучок в двигательный центр устной речи, хранящий программы артикуляции.

Б) *Левое (вербальное) полушарие* обеспечивает анализ смысла слов, организацию их в предложения, их осознание, формирование внутренней речи.

В) *Правое полушарие* обслуживает невербальный канал связи: различение интонации, мужских и женских голосов, мелодий, оно способно анализировать отдельные слова, но не в состоянии организовывать их в предложения.

Г) *Оптический центр речи* (угловая извилина на границе затылочной,

височной и теменной долей левого полушария):

— обрабатывает зрительную информацию, поступившую из первичной и вторичной зрительной коры, обеспечивает понимание письменной речи; затем информация переносится в центр Вернике (связь зрительной и акустической формы слова);

— передает информацию в двигательный центр устной речи.

Функциональная асимметрия полушарий — аналогичное поле правого полушария значительно уступает левому в способности понимать письменную речь и не может «озвучить» полученную информацию.

2. Механизмы воспроизведения речи.

А) *Двигательный центр устной речи* (центр Брокá, кора нижней лобной извилины) у большинства людей расположен в левом полушарии (~95% у правшей, ~70% у левшей):

— содержит командные нейроны, обеспечивающие программирование речевых конструкций;

— управляет через переднюю центральную извилину сокращениями мышц языка, губ, гортани, дыхательными мышцами.

Б) *Двигательный центр письменной речи* (средняя лобная извилина в поле левого полушария, расположена рядом с зоной, управляющей движениями правой руки).

Функциональная асимметрия полушарий: при поражении центра Брокá нарушается устная речь больного в результате затруднения построения слов, т. к. невозможно быстро переключиться с одного слога на следующий (эфферентная моторная афазия); нарушена способность формулировать высказывания, переводить свои мысли в развернутую речь (динамическая афазия). При этом больные свои ошибки осознают, понимание чужой речи сохраняется. При письме больной хорошо выводит одну букву, но не может написать слово. Речедвигательная функция правого полушария значительно редуцирована: за счет него могут повторяться отдельные слоги, слова, пение, заученные тексты, но отсутствует способность организовывать слова в незаученные предложения. Устная речь до 10-летнего возраста контролируется обоими полушариями. Имеется возможность «переноса» речевых функций из доминантного полушария в субдоминантное.

Речь как вторая сигнальная система.

1. Взаимоотношения первой и второй сигнальных систем.

• *Связь двух сигнальных систем по типу «С → Н»* (словесный раздражитель → непосредственная реакция) лежит в основе управления поведением как через внешнюю, так и через внутреннюю речь.

- *Связь двух сигнальных систем по типу «Н → С»* (непосредственный раздражитель → словесная реакция) обеспечивает функцию названия, в основе которой лежит связь нейронов-детекторов непосредственных раздражителей с командными нейронами, которые управляют программой построения соответствующего слова.

- *Взаимное торможение двух сигнальных систем* способствует отвлечению слова от конкретного явления, которое оно обозначает, что создает относительную независимость их действия.

Контроль речеобразования (механизмы обратной связи).

1. Контроль качества речи.

- *Слухоречевой* — контролирует соответствие речевого сигнала акустическому эталону, сформированному в процессе обучения (восприятие собственной речи происходит преимущественно через костную проводимость).

- *Проприоцептивный* — обеспечивает сравнение двигательного эталона, хранящегося в памяти, с реальным исполнением (соматоречевой контроль).

2. Контроль конечного результата (смысла высказывания).

- *Зрительный канал* (оценка по реакции слушателя: принял ли он сообщение, понял ли смысл высказывания и т. д.).

- *Слуховой канал* (характер ответа слушателя, характеризующий разборчивость и громкость речи).

Опорнодвигательную ФС можно также отнести к исполнительным органам реализации ФС социально-профессиональной адаптации, так как система выработки локомоторных двигательных навыков — составная и важная часть социальной и, особенно, профессиональной адаптации. Любые навыки (социальные, бытовые, профессиональные, спортивные) не являются врожденными. Они приобретены в ходе индивидуального развития. Возникая в результате подражания, условных рефлексов или по речевой инструкции, двигательные акты осуществляются опорнодвигательной ФС. Деятельность этой системы включается в структуру ФС социально-профессиональной адаптации через следующие процессы: синтез афферентных раздражений, учет доминирующей мотивации, использование памятных следов; формирование моторной программы и образа результата действий; внесение сенсорных коррекций в программу, если результат не достигнут.

Комплекс нейронов, обеспечивающих эти процессы, располагается на различных этапах нервной системы, становясь доминантой, т. е.

господствующим очагом в центральной нервной системе. Порядок возбуждения в доминирующих нервных центрах закрепляется в виде определенной системы условных и безусловных рефлексов и сопровождающих их вегетативных реакций, образуя *двигательный динамический стереотип*. Каждый предшествующий двигательный акт в этой системе запускает следующий. Это облегчает выполнение целостного движения и освобождает сознание человека от мелочного контроля за каждым его элементом. Образовавшийся двигательный динамический стереотип подавляет деятельность посторонних нервных центров и, соответственно, лишних скелетных мышц. В результате движения выполняются все более экономно, при включении лишь самых необходимых мышечных групп и лишь в те моменты, которые нужны для его осуществления. Происходит экономизация энерготрат.

Роль условно-рефлекторного механизма образования двигательных навыков доказывается, в частности, тем, что выработанные навыки во многом угасают при перерывах в тренировке. Двигательные навыки отличаются от классических слюнных условных рефлексов, описанных И. П. Павловым. Навыки, в основном, представляют условные рефлексы 2 рода — оперантные или инструментальные условные рефлексы. В них новым отделом рефлекторной дуги является ее эффекторная часть, т. е. создается новая форма движения или новая комбинация из ранее освоенных действий. Построение новой формы движений на основе имеющихся элементов (явление экстраполяции).

Однако даже достаточно простые навыковые действия не являются полностью стереотипными. При многократных повторениях они могут различаться по амплитуде, скорости выполнения отдельных элементов и т. д. Еще больше они различаются по внутренней структуре: в одних и тех же освоенных движениях значительно варьирует состав активных мышечных групп. Одни мышцы включаются в движения постоянно, а другие — лишь периодически. Варьируют длительность фаз, мышечные усилия, последовательность включения мышц. Это позволило говорить о закономерной вариативности внешних и внутренних компонентов двигательного навыка. Наличие вариаций позволяет отбирать оптимальные и отбрасывать неадекватные моторные программы, учитывать не только внешние изменения ситуации, но и сократительные возможности мышц. Вариативность особенно выражена в периоды вработывания, перед отказом от работы и в восстановительном периоде. Регистрация активности отдельных нейронов головного мозга показала значительную вариативность их включения в одни и те же освоенные действия. При этом

между ними образуются как «жесткие», так и «гибкие» связи.

Сохранение основных черт двигательного навыка в условиях изменяющейся внешней среды и перестроек внутренней среды организма возможно лишь при варьировании «гибких» связей в системе управления движениями. Так, хорошо освоенный навык ходьбы осуществляется при разном наклоне туловища, переменных усилиях ног, неодинаковом составе скелетных мышц и нервных центров, различных вегетативных реакциях в зависимости от рельефа дороги, качества грунта, силы встречного ветра, степени отягощения, утомления человека и прочих причин. «Гибкие» элементы функциональной системы составляют основную ее часть, так как в любых условиях они обеспечивают выполнение навыка, достижение требуемого результата.

Циклические движения превращаются в навык при переходе от отдельных двигательных актов к последовательной их цепи — от отдельных шагов к ходьбе и бегу, от начертания отдельных букв к письму и т. п. При этом к процессам коркового управления движениями подключаются древние автоматизмы, так называемые циклоидные движения, осуществляемые подкорковыми ядрами головного мозга. Автоматизация навыков позволяет быстрее включать их в новые движения. Но и здесь необходимо сохранение определенного уровня вариативности навыков для их адаптации к разным условиям выполнения.

Процесс обучения двигательному навыку начинается с определенного побуждения к действию, которое задается подкорковыми и корковыми мотивационными зонами. У человека это, главным образом, стремление к удовлетворению определенной социальной потребности. Оптимальный уровень мотиваций и эмоций способствует успешному усвоению двигательной задачи и ее решению.

На первом этапе формирования двигательного навыка возникает замысел действия, осуществляемый ассоциативными зонами коры больших полушарий. Они формируют общий план осуществления движения. Вначале это лишь общее представление о двигательной задаче, которое возникает либо при показе движения другим лицом, либо после словесной инструкции, самоинструкции, речевого описания. В сознании человека создается определенный эталон требуемого действия или «опережающее отражение действительности» (П. К. Анохин). Формирование такой наглядно-образной модели складывается из образа ситуации в целом и образа тех мышечных действий, которые необходимы для достижения цели. Имея представление о требуемой модели движения, человек может осуществить ее разными мышечными группами. Так, например, подпись

человека имеет характерные черты, независимо от мышечных групп, выполняющих ее. Особое значение имеют в этом процессе восприятие и переработка зрительной информации и слуховой через формирование зрительного образа движения, посредством поисковой функции глаза: способность эффективно выделять наиболее важные элементы. Большое значение при этом имеет кладовая «моторной памяти» — хранящиеся в ней образы освоенных движений, быстрее происходит извлечение нужных моторных следов.

На втором этапе обучения начинается непосредственное выполнение разучиваемого движения. При этом отмечаются 3 стадии формирования двигательного навыка: а) стадия генерализации, б) стадия концентрации, в) стадия стабилизации и автоматизации.

На первой стадии созданная модель становится основой для перевода внешнего образа во внутренние процессы формирования программы собственных действий. Физиологические механизмы этого во многом неясны. На ранних этапах онтогенеза, когда речевая регуляция движений еще не развита, особенное значение имеют процессы подражания, общие у человека и животных. Наблюдая за действиями другого лица и имея некоторый опыт управления своими мышцами, ребенок превращает свои наблюдения в программы собственных движений. Эти процессы аналогичны процессам освоения речи, которую ребенок сначала слышит от окружающих людей, а затем преобразует в собственную моторную речь. Например, при наблюдении за выполнением бега в коре больших полушарий у человека появляются потенциалы в темпе этого бега. Подобные изменения ритмов мозга и специфические перестройки пространственной синхронизации корковых потенциалов наблюдаются также при представлении и при мысленном выполнении движений. Массированный поток афферентных импульсов от проприорецепторов многих мышц затрудняет отделение основных рабочих мышечных групп от посторонних. Анализ «темного» мышечного чувства еще более осложняется обильным притоком интероцептивных сигналов — в первую очередь, от рецепторов дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Требуется многократные повторения разучиваемого упражнения для постепенного совершенствования моторной программы и приближения ее к заданному эталону.

На второй стадии формирования двигательного навыка происходит концентрация возбуждения в необходимых для его осуществления корковых зонах. В посторонних же зонах коры активность подавляется одним из видов условного внутреннего торможения —

дифференцированным торможением. В коре и подкорковых структурах создается мозаика из возбужденных и заторможенных нейронных объединений, что обеспечивает координированное выполнение двигательного акта. Включаются лишь необходимые мышечные группы и только в нужные моменты движения. В результате рабочие энерготраты снижаются. Навык на этой стадии уже сформирован, но он еще очень непрочен и нарушается при любых новых раздражениях. Эти воздействия разрушают неокрепшую еще рабочую доминанту, едва установившиеся межцентральные взаимосвязи в мозгу вновь приводят к иррадиации возбуждения и потере координации.

На третьей стадии в результате многократного повторения навыка в разнообразных условиях помехоустойчивость рабочей доминанты повышается. Появляется стабильность и надежность навыка, снижается сознательный контроль за его элементами, т. е. возникает автоматизация навыка. Прочность рабочей доминанты поддерживается четкой сонстройкой ее нейронов на общий ритм корковой активности (усвоение ритма). При циклической работе ритм корковой активности соответствует темпу выполняемого движения. Внешние раздражения на этой стадии лишь подкрепляют рабочую доминанту, не разрушая ее. Большая же часть посторонних афферентных потоков не пропускается в спинной и головной мозг: специальные команды из вышележащих центров вызывают пресинаптическое торможение импульсов от периферических рецепторов, препятствуя их доступу в спинной мозг вышележащие центры. Этим обеспечивается защита сформированных программ от случайных влияний и повышается надежность навыков.

Процесс автоматизации не означает выключения коркового контроля за выполнением движения. В коре работающего человека отмечается появление связанных с движением потенциалов, специфические формы межцентральных взаимосвязей активности. Однако в этой системе центров по мере автоматизации снижается участие лобных ассоциативных отделов коры, что, по-видимому, и отражает снижение его осознанности.

Следующим элементом системы исполнительных органов реализации ФС социально-профессиональной адаптации, является ЦНС, а именно та ее часть, в которой организован сложный многоступенчатый аналитико-синтетический процесс обработки всевозможной информации. Эти процессы традиционно объединяют понятием «естественный интеллект», которым обычно обозначается интегральный продукт, результат творческой умственной деятельности, формирующейся в процессе индивидуального развития личности и содержащий элементы нетривиального продуктивного

мышления, многозначной логики, механизмы формирования биологически и социально значимой информации. Интеллект в общем смысле слова — это сгусток жизненного опыта каждого индивида и, в значительной степени, — всех его предшествующих поколений. Иногда его обозначают как совокупный умственный потенциал человека, включающий многочисленные врожденные и приобретенные способности, которые он целесообразно использует для адаптации к различным условиям жизни (К. Ясперс. 1997). Интеллект следует рассматривать как единый отражательный механизм деятельности мозга в ответ на сигналы внешней и внутренней среды.

Природа интеллекта — это разные формы, средства, механизмы высших форм деятельности мозга, проявляющихся в мышлении (в особенности продуктивного мышления), сознании (включая подсознание и сверхсознание), творчества (создание новой информации), логических основ рассудочной деятельности (вероятностное прогнозирование, опережающее отражение действительности). В архитектуру интеллекта включаются все стадии системной организации психической деятельности: доминирующая мотивация, обстановочная афферентация, память, принятие решения, предвидение потребных результатов (акцептор результатов действия), эфферентный синтез и, наконец, — оценка достигнутых параметров подкрепления с помощью акцептора результата действия. Однако при этом ведущую роль играет запечатление параметров результатов, удовлетворяющих исходные потребности организма на структурах акцептора результата действия, активированных доминирующими мотивациями. Запечатление и воспроизведение доминирующей мотивацией отпечатков действительности — энграмм памяти в структурах акцептора результата действия — происходит на основе информационных эквивалентов действительности. Основу интеллектуальной деятельности образуют процессы и механизмы сознания, мышления и творчества.

Мышление — это работа мозга, в результате которой может при помощи слов и образов представить и выразить самые различные состояния своего организма и свое отношение к реально существующим и мнимым предметам и явлениям действительности. Уже из общего определения следует, что существенную роль в этой главнейшей функции мозга человека играют слова и образы, т.е. временные связи, сформированные в результате сочетаний непосредственных и словесных раздражений с самыми различными деятельности организма. Временные связи при этом являются физиологическим аппаратом мышления, его

аналитико-синтетическим механизмом. В результате анализа и синтеза раздражений и ответной деятельности организма на них, временные связи не только накапливаются, но извлекаются из памяти и служат материалом для создания новых связей как из них же самих, так и из постоянно образующихся связей. Эти механизмы обладают свойствами саморегуляции и постоянной активности, в результате и происходит извлечение из памяти хранящихся там временных связей, образование новых связей и систем из них, комбинация их с постоянно формирующимися ассоциациями. Таким образом, временные связи это как бы строительный материал, из которого аналитико — синтетические механизмы мозга формируют высшую нервную деятельность.

Временные связи у человека, несмотря на общие закономерности их образования, качественно отличаются от временных связей животных. Человеку свойственно «высшее мышление», основанное на отвлечении от действительности, благодаря наличию у него механизма сигнала сигналов — второй сигнальной системы. Обучение, мысль, мышление, знание- процесс образования временных связей, а пользование ими — понимание. Образное и абстрактное мышление у человека есть результаты аналитико- синтетической деятельности мозга и ее механизмов — сигнальных систем. Образное и абстрактное мышление человека органически связаны, как и их механизмы — первая и вторая сигнальные системы.

Память неразрывно связана с мышлением. Изучение памяти долгое время принадлежало, главным образом, психологии. Вначале эмпирически, а затем и путем эксперимента психологи установили ряд общих понятий, которыми теперь широко пользуются в обыденной жизни и науке. Известно, что память основана на следующих тесно связанных процессах: запоминание, сохранении, воспроизведении и узнавании. Существует два вида памяти- краткосрочная и несколько типов: эмоциональная- запоминание пережитых чувств. Вдохновения, радости, печали, ужаса и подобных состояний, двигательная, выражающаяся, в запоминании различного рода движений, образная, или зрительная, слуховая, вкусовая и подобные виды памяти, характеризующиеся запечатлением образов предметов, воспринимаемых через различные органы чувств; и наконец, словесно-логическая память — запечатление и сохранение мысли, обозначенной словами. Установлено, что у разных людей может в какой-то степени преобладать тот или иной тип памяти. Однако при этом у любого человека словесно-логическая память занимает ведущее положение.

В основе физиологических механизмов памяти: запоминание любых образов, представление, впечатлений лежит сохранение временных нервных связей. При этом, временным связям, как общему механизму условных рефлексов, придается широкое значение. Считается, что они могут образовываться не только в результате непосредственного взаимодействия элементов внешней и внутренней среды, являющихся физиологическим механизмом этих психических явлений (образа, представления, впечатления), но и благодаря опосредованию из через слова. Образовавшиеся временные нервные связи после более или мене длительной тренировки сохраняются в течение значительного интервала времени или даже всей жизни организма. Это и есть не что иное, как память на прошлые события. Некоторые временные связи могут храниться довольно долго, даже если они не тренируются. Длительно сохраняющиеся профессиональные навыки, а если они и несколько ослабевают со временем, то для их восстановления требуется немного усилий. Каким образом временные связи так долго хранятся в памяти, до сих пор неизвестно.

Физиологический анализ памяти и явлений, с ней связанных (воспоминание, узнавание, забывание и т.п.), в настоящее время затруднителен. По этому поводу физиологи высказывают только самые общие взгляды. Современнно очевидно, что процесс извлечения информации из памяти осуществляется при помощи общих, но избирательно действующих нервных процессов: если возбуждение активирует нужную временную связь, то торможение угнетает те временные связи, которые являются помехой процессу извлечения. При известных обстоятельствах торможение усиливает возбуждение по закону взаимной индукции и тем самым способствует образованию нервной связи. Если надобность в условном рефлексе миновала, то но при помощи тормозного процесса угнетается, а его центральный механизм — временная связь — каким-то образом сохраняется в памяти. Причем возникает явление угашения условного рефлекса, которое представляет собой физиологический механизм забывания — процесса противоположному запоминанию.

Забывание может быть частичным или полным. Однако в обоих случаях забывания возможно оживление хранящихся в памяти временных связей под влиянием различных обстоятельств, вызывающих сильное воображение головного мозга. Это происходит потому, что забывание есть не полная отмена временных связей, а торможение их, и если повышается противоположный процесс-возбуждения, то они могут быть расторможены.

Сознание — другой элемент интеллектуальной деятельности. Оно рассматривается как совокупность некоторых когнитивных операций, связанных с субъективным переживанием своих мыслей, чувств, впечатлений и возможностью передавать их другим с помощью речи, действий или продуктов творчества. Сознание как определенное состояние бодрствующего мозга или как уровень реактивности мозга предполагает существование различных уровней сознания — от глубокой комы до полного бодрствования. Сознание может быть широким или узким. Широту сознания определяет количество каналов распространения локальной активации, моделирующей информационные сети нейронов. Чем больше задействовано локальных модуляторов, тем шире сознание. Частичное выключение локальных модуляторов, приводит к сужению поля сознания.

Существует множество теорий о механизмах сознания в которых предпринимается попытка сформулировать необходимые и достаточные условия для возникновения сознания. Их можно разделить на структурные, когда акцент делается на рассмотрение роли отдельных структур или нейронных сетей мозга, и на функциональные, которые определяют сознание через специальные когнитивные операции — мышление, воображение, запоминание и желание. На деле эти два подхода не исключают друг друга так как специальные операции, связанные с сознанием, реализуются с участием нейронных сетей, находящихся в конкретных структурах мозга. Они включают в себя ретикулярную формацию ствола мозга, глубинные отделы среднего мозга. Именно они предназначены для поддержания определенного уровня активности, а, следовательно, обеспечивает функции мышления и сознания.

Рассматривая механизмы интеллектуальных процессов необходимо всегда помнить о том, что они базируются на тесном взаимодействии психических и физиологических феноменов, которые обуславливают друг друга. При этом мозг человека является тем материалом «субстратом», который обеспечивает возможность функционирования психических явлений. Теория функциональных систем П. К. Анохина говорит о том, что психические явления и физиологические процессы играют важную роль в формировании феномена сознания.

Эмоциональное сознание составляет информационную основу интеллекта. Постоянная оценка разнообразных потребностей организма и их удовлетворения с помощью специфических эмоциональных переживаний. Эмоциональный компонент выполняет особую функцию в структуре мотивации. Эмоция, возникающая в составе мотивации, играет

важную роль в определении направленности поведения и способов его реализации. Эмоция — особая форма психического отражения, которая в форме непосредственного переживания отражает не объективные явления, а субъективное к ним отношение. Особенность эмоций состоит в том, что они отражают значимость объектов и ситуаций, действующих на субъект, обусловленную отношением их объективных свойств к потребностям субъекта. Эмоции выполняют функции связи между действительностью и потребностями.

Биологическое значение эмоций состоит в том, что они позволяют человеку быстро оценить свое внутреннее состояние, возникшую потребность, возможности ее удовлетворения. Например, истинную пищевую потребность в количестве белков, жиров, углеводов, витаминов, солей и т. д. мы оцениваем посредством соответствующей эмоции. Это переживание голода или — ощущение сытости. Эмоциональное переживание содержит образ предмета удовлетворения потребности и отношение к нему, что и побуждает человека к действию.

В естественных условиях деятельность человека определяются многими потребностями разного уровня. Их взаимодействие выражается в конкуренции мотивов, которые проявляют себя в эмоциональных переживаниях. Оценки через эмоциональные переживания обладают побуждающей силой и могут определять выбор поведения. Функция эмоций особенно ярко обнаруживается при конкуренции мотивов, в результате которой определяется доминирующая потребность. Так, в экстремальных условиях может возникнуть борьба между естественным для человека инстинктом самосохранения и социальной потребностью следовать определенной этической норме, она переживается в форме борьбы между страхом и чувством долга, страхом и стыдом. Исход зависит от силы побуждений, от личностных установок.

Важная функция эмоций при реализации ФС социальной адаптации — коммуникативная. Мимические и пантомимические движения позволяют человеку передавать свои переживания другим людям, информировать их о своем отношении к явлениям, объектам и т. д. Мимика, жесты, позы, выразительные вздохи, изменение интонации являются «языком человеческих чувств», средством сообщения не столько мыслей, сколько эмоций. Мимические движения имеют не только генетическую детерминанту, но и сильно зависят от обучения и воспитания.

Физиологи нашли, что выразительные движения животных управляются самостоятельным нейрофизиологическим механизмом. Коммуникативная функция эмоций предполагает наличие не только

специального нейрофизиологического механизма, обуславливающего осуществление внешнего проявления эмоций, но и механизма, позволяющего читать смысл этих выразительных движений.

Велика роль гипоталамуса как в развитии мотивационного поведения, так и в развитии связанных с ним эмоций. Гипоталамус, где сосредоточены двойные центры, регулирующие запуск и прекращение основных типов врожденного поведения, большинством исследователей рассматривается как исполнительная система, в которой интегрируются вегетативные и двигательные проявления мотивации, и в том числе эмоций. В составе эмоции принято выделять собственно эмоциональное переживание и его соматическое и висцеральное выражение. Возможность их появления независимо друг от друга указывает на относительную самостоятельность их механизмов. Диссоциация эмоционального переживания и его выражения в двигательных и вегетативных реакциях обнаружена при некоторых поражениях ствола мозга. Она выступает в так называемых псевдоэффектах: интенсивные мимические и вегетативные реакции, характерные для плача или смеха, могут протекать без соответствующих субъективных ощущений.

Важные эмоциогенные свойства обнаруживает миндалина. У высших животных она расположена в коре, в основании височной доли. Удаление миндалины нарушает механизмы эмоций. Миндалина взвешивает конкурирующие эмоции, порожденные конкурирующими потребностями, и тем самым определяет выбор поведения. Миндалина получает обширную информацию о внешнем мире. Ее нейроны реагируют на световое, звуковое и кожное раздражение. Кроме того, в регуляции эмоций особое значение имеют лобная и височная кора. Именно они отвечают за высшие эмоции, связанные с деятельностью, социальными отношениями, творчеством.

Возникновение любой эмоции имеет в своей основе активацию различных групп биологически активных веществ в их сложном взаимодействии. Модальность, качество эмоций, их интенсивность определяются взаимоотношением норадренергической, дофаминергической, серотонинергической, холинергической систем, а также целым рядом нейропептидов, включая эндогенные опиаты. Важную роль в развитии патологии настроения и аффектов играют биогенные амины (серотонин, дофамин, норадреналин).

Современные данные указывают на жесткую зависимость наших настроений и переживаний от биохимического состава внутренней среды мозга. Мозг располагает специальной системой — биохимическим анализатором эмоций. Этот анализатор имеет свои рецепторы и детекторы,

он анализирует биохимический состав внутренней среды мозга и интерпретирует его в категориях эмоций и настроения. Таким образом, указанные выше исполнительные структуры, с помощью которых реализуется ФС социально-профессиональной адаптации, складываются в систему, которая определяется понятием «личность».

Личность —это человек, взятый в системе психологических, социально обусловленных характеристик, которые устойчиво проявляются в общественных связях и отношениях, определяют его поступки и имеют существенное значение для него и окружающих. В структуру личности принято включать способности, темперамент, эмоции, мотивации, волевые качества. Высшие уровни личности охватывают сферу интересов, социальной активности, морально-нравственных устоев. Формирование личности происходит из постоянного взаимодействия биологического и социального начала человека. Сами истоки индивидуально-личностных свойств обусловлены генетически, конституционально. По мере развития личности в социальной среде индивидуально-личностные особенности, преломляясь через условия оптимальной адаптации, включаются в более сложные уровни, определяющие социальные аспекты человеческого бытия.

В качестве общей основы многих свойств личности выступает **темперамент**, под которым понимают совокупность свойств, характеризующих динамические особенности протекания психических процессов и поведения человека, в первую очередь их силу и скорость. В основном эти характеристики обусловлены генетически и определяются соотношением силы и функциональной подвижности процессов возбуждения и торможения. Выделяют четыре крайние комбинации свойств темперамента: высокоэмоционально-активный, высокоэмоционально-пассивный, низкоэмоционально-активный, низкоэмоционально-пассивный. Эти разновидности темперамента в «чистом» виде встречаются редко, но служат основой для определения типологий личности и разделении человечества на холериков, меланхоликов, сангвиников и флегматиков. Проявления темперамента не всегда являются полностью врожденными и во многом находятся под волевым контролем личности и формируются в процессе развития и воспитания человека.

Характер представляет собой совокупность устойчивых черт личности, определяющих отношение личности к социальному окружению. В состав характера входят экстраверсия- интроверсия, спокойствие-тревожность, сдержанность —импульсивность, переключаемость-импульсивность, рациональность- иррациональность (выбор целей

деятельности), настойчивость-ненастойчивость. Соотношение типов высшей нервной деятельности, свойств нервной системы и индивидуально-личностных свойств представлено в модели Л. Н. Собчик (1994г.). В зависимости от преобладающих тенденций эмоционального, интеллектуального, поведенческого реагирования и мотивации автором выделены 4 основных типа личности- сильный, слабый и два смешанных ригидный и лабильный.

Слабый тип имеет в своей основе слабый тип высшей нервной деятельности: повышенная сенситивность, тревожность, страх, вербальный тип мышления, конформный интравертный стиль поведения, мотив избегания неуспеха.

Сильный тип имеет в своей основе сильный тип высшей нервной деятельности, динамичность процессов возбуждения, характеризуется спонтанностью эмоционального реагирования, интуитивным стилем мышления, бескомпромиссностью, в преобладании мотивации достижения.

Ригидный тип имеет в своей основе инертность нервной системы, характеризующаяся кумуляцией эмоций, с последующими их вспышками, формально-логическим типом мышления, внешне-обвиняющим типом коммуникации, мотивации отстаивания позиций. Лабильный тип имеет в своей основе лабильность нервных процессов, характеризующихся эмоциональной неустойчивостью, наглядно-образным мышлением, повышенной контактностью, изменчивостью мотиваций.

Все указанные характерологические особенности являются выражением характеристик деятельности нервной системы: низкая или высокая возбудимость, малая или большая сила нервных процессов. Именно эти процессы определяют направленность, тип и силу реакции индивидуума на внешние воздействия в процессе адаптации к меняющимся социальным условиям. Типологические особенности личности определяются по ее ведущим потребностям и тесно связаны с ними. В целом реакции каждой личности бесконечно разнообразны, нередко противоположны в различных ситуациях. Они зависят от объективных условий окружающей среды, так и от субъективных факторов: данного психофизиологического состояния человека, особенностей его восприятия внешних воздействий и оценки их значимости, с учетом личностного опыта, доминирующей в данный момент потребности. Высокая пластичность психических процессов, способность к переориентации в зависимости от меняющихся обстоятельств на иные биосоциальные потребности, возможность переключения на более эффективные паттерны реагирования характеризуют адаптивные способности индивидуума.

И наоборот, любые избыточно выраженные и являющиеся устойчивыми качества снижают адаптивность личности. Любая акцентуация характера, заострение индивидуально-типологических черт повышают риск биосоциальной дезадаптации и развития на этой основе хронического психоэмоционального напряжения функциональных нарушений.

1.4.Центральная архитектура.

Центральная архитектура ФС социальной и профессиональной адаптации представлена системами специализированных нейронов многих центральных и периферических структур мозга. В целом нейроны ФС социально-профессионального уровня максимально представлены в коре мозга (хотя отдельные ее области могут сильно различаться по этому параметру) и в меньшей степени или совсем отсутствуют в ряде филогенетически древних и периферических структур. Нейроны же более «старых» ФС сенсорно-коммуникативного и гомеостатического уровня в значительном числе представлены как в корковых, так и в других структурах.

Процесс передачи сенсорных сигналов, сопровождающийся многократным их преобразованием и перекодированием, завершается высшим анализом и синтезом (опознанием образа). Информация, поступающая в мозг, необходима как для простых и сложных рефлекторных актов, так и для психической деятельности человека. Центральная архитектура целенаправленного поведенческого акта, развертывается последовательно и включает следующие узловые механизмы:

- Афферентный синтез.
- Принятие решения.
- Формирование акцептора результата действия.
- Обратная афферентация (афферентный синтез).
- Целенаправленное действие.
- Санкционирующая стадия поведенческого акта.

Первый из них — *афферентный синтез*, в процессе которого на основе мотивации, при учете обстановки и прошлого опыта создаются условия для устранения избыточных степеней свободы — *принятия решения*, что, как и когда сделать, чтобы получить полезный приспособительный результат. Принятие решения завершается формированием *акцептора результатов действия*, который представляет собой аппарат прогнозирования параметров будущих результатов: этапных и конечного и их сличения с параметрами результатов, реально полученных при реализации программы действия. Эти системные механизмы

составляют *операциональную архитектонику* функциональной системы. Ей неизбежно должна предшествовать обширная работа по перебору многочисленных информационных материалов, прежде чем будет принято решение о том, как надо получить наиболее подходящий, именно к данной ситуации, результат.

Афферентный синтез — один из узловых механизмов реализации функциональной системы, который базируется на 4 механизмах, которые обеспечивают взаимодействие в нейродинамическом процессе: а) доминирующая на данный момент мотивация (мотивационная афферентация); б) обстановочная афферентация (определяет в ЦНС фон внешних и внутренних процессов); в) пусковой стимул, или пусковая афферентация (толчок, который приурочивает действие и получение результата к определенному моменту жизни организма); г) память как источник постоянных процессов, включающихся в афферентный синтез и корректирующих задачу данного момента на основе прошлого опыта организма.

Мотивационное возбуждение, представляющее собой восходящее активирующее возбуждение от гипоталамуса и формирующее на уровне коры мозга своеобразную и всегда избирательную систему возбуждений, составляет необходимый компонент любого поведенческого акта. Мотивационное возбуждение играет особую роль в формировании ФС социально-профессионального уровня, поскольку трудно представить себе какой-либо поведенческий акт без соответствующих предпосылок. Такого рода побуждения могут иметь различный характер, создаваться как нутритивными и гормональными процессами тела, так и на более высоком уровне в форме настоятельных потребностей к совершенствованию специфически человеческих поведенческих актов, т. е. социального поведения. Мотивация как доминирующее состояние организма является своеобразным фильтром, «отсеивающим» все неадекватное для данной мотивационной установки, т. е. «мотивационный фактор производит первую и грубую классификацию всех афферентных воздействий данного момента на „существенное“ и „несущественное“ по отношению к этой доминирующей мотивации» [П. К. Анохин, 1968]. Согласно данным исследований К. В. Судакова (1971), нейрофизиологическая основа мотивационного «выбора» состоит в том, что восходящее влияние гипоталамических и ретикулярных образований выражается в избирательном активировании синаптических организаций коры больших полушарий, что и лежит в основе подбора текущей информации в интересах доминирующей мотивации

Обстановочная афферентация (или совокупность всех обстановочных афферентаций) представляет собой тип афферентных воздействий, несущих информацию не только о стационарной обстановке, в которой совершается тот или иной поведенческий акт, но и ряд последовательных афферентных воздействий, приводящих в конечном итоге к созданию общей ситуации поведенческого акта. «Совокупность этих афферентных раздражений создает в каждом своеобразном случае предпусковую интеграцию возбуждений, которая хотя и находится в скрытом состоянии, однако может быть немедленно выявлена, как только подействует пусковой раздражитель» [П. К. Анохин, 1968].

Пусковая афферентация приурочивает выявление скрытых возбуждений (скрытой доминанты) к определенному моменту, наиболее выгодному с точки зрения успеха приспособления. Под пусковой афферентацией понимается стимул, который позволяет реализовать наличествующее в центральной нервной системе доминантное возбуждения и приводит к проявлению данной доминанты в виде конкретной приспособительной деятельности организма.

Память является базисом афферентного синтеза. Он был бы невозможен, если бы совокупность обстановочных и пусковых раздражений не была бы тесно связана тончайшими нитями с прошлым опытом животного, отложенным в аппаратах его памяти. Другими словами, доминирующее возбуждение (доминирующая мотивация) обладает способностью извлекать из многочисленных синаптических образований мозга все то, что было связано в прошлом с удовлетворением или разрешением именно этой, доминирующей в данный момент потребности. Вместе с тем, в стадии афферентного синтеза из памяти извлекаются не только общие афферентные черты сложившейся ситуации, но и признаки результатов, некогда получавшихся при аналогичных мотивационных состояниях и «...мозг обладает поразительной способностью охватывать не только частные признаки каких-либо событий, но и степень успешности и полезности тех результатов, которые были получены в аналогичных ситуациях в прошлом» [П. К. Анохин, 1978].

Таким образом, в стадии афферентного синтеза на каждом нейроне коры головного мозга одновременно обрабатываются возбуждения четырех различных источников: а) внутреннее возбуждение, связанное с формированием той или иной доминирующей мотивации; б) внешние возбуждения, представленные содействием данной обстановки (обстановочная афферентация); в) возбуждения памяти, извлеченные как мотивацией, так и данной обстановочной афферентацией; г) стартовое

возбуждение (пусковая афферентация).

Наряду с этим имеются еще 3 нейродинамических процесса ЦНС, которые представляют собой непрерывно сопутствующие факторы, облегчающие сам афферентный синтез.

Первым фактором является процесс *восходящей активации*, который всегда сопровождает ориентировочно-исследовательскую реакцию и создает благоприятное соотношение общей возбудимости на синаптических образованиях коры мозга.

Второй фактор — динамический процесс реверберации — длительной циркуляции импульсов возбуждения в сетях нейронов или между различными функционально связанными пунктами ЦНС и, в особенности, между корой и подкоркой.

Третий процесс, который также имеет реверберационный характер — это центробежное повышение возбудимости или снижение порога периферических рецепторов, вовлеченных в активный подбор дополнительной информации из внешнего мира в момент афферентного синтеза.

Все компоненты афферентного синтеза должны обрабатываться абсолютно одновременно (симультанно), несмотря иногда на последовательность поступления их в ЦНС. Именно в этом заключается успех окончательного принятия решения. Нейрофизиологически встреча всех видов афферентаций неизбежно должна произойти на одном и том же нейроне и только после взаимодействия и соотнесения всех видов афферентаций формируется следующая стадия — «принятие решения» и вся дальнейшая цель механизмов функциональной системы.

Однако, рассмотренные выше механизмы не могли бы совершить синтетическую работу по обработке притекающей в мозг информации, если бы объем информации не пополнялся все время активным процессом ориентировочно-исследовательской реакции, сопутствующей афферентному синтезу и предшествующей стадии принятия решения), корково-подкорковой реверберацией и центробежным повышением возбудимости вовлеченных в афферентный синтез рецепторов. «Афферентный синтез как функциональное явление не может иметь места без взаимодействия всех тех возбуждений, которые рождаются на рецепторных аппаратах, возникают на подкорковом уровне и затем в различных комбинациях поднимаются до клеток коры больших полушарий» [П. К. Анохин, 1968].

В результате афферентного синтеза выбираются такие варианты взаимодействия компонентов системы, которые обуславливают

избирательное направление возбуждений к мышцам, совершающим необходимое действие. Этот процесс получил название «устранение избыточных степеней свободы». Данный выбор степеней свободы компонентов, которые должны составить рабочую часть системы происходит в стадии *принятия решения* и является одним из ключевых моментов в разворачивании системных процессов. Основная задача стадии принятия решения заключается в том, что «организм неизбежно должен произвести выбор одной единственной возможности поведения из многочисленных возможностей, которыми он располагает в каждый данный момент» [П. К. Анохин, 1968]. Принятие решения всегда ориентировано именно на тот результат, который соответствует доминирующей в данный момент мотивации. Согласно мнению П. К. Анохина (1968) «физиологический смысл «принятия решения» в формировании поведенческого акта заключается в следующих важнейших эффектах:

1. «Принятие решения» является результатом афферентного синтеза, производимого организмом на основе ведущей мотивации.

2. «Принятие решения» освобождает организм от чрезвычайно большого количества степеней свободы и тем самым способствует формированию интеграла эфферентных возбуждений, необходимых и имеющих приспособительный смысл для организма именно в данный момент и именно в данной ситуации.

3. «Принятие решения» является переходным моментом, после которого все комбинации возбуждений приобретают исполнительный, эфферентный характер».

Таким образом, афферентный синтез на основании совокупности внешних и внутренних раздражений, определяет какая целостная деятельность организма должна быть сформирована в данный момент, а участие в конкретной деятельности того или иного компонента вытекает из этого уже автоматически.

В момент начала действия тысячи таких кругов, «ожидающих» результата, уже возбуждены и находятся в непрерывном возбуждении. Когда действие совершается, по всем рецепторам идет обратная афферентация. Она поступает в нервные круги, где и осуществляется оценка результата действия и сопоставление параметров достигнутого результата с ожидаемыми параметрами, содержащимися в «*акцепторе результатов действия*». Кстати, эмоционально-лабильное поведение формируется на основе повышенной чувствительности к их несовпадению. Такой подход к интерпретации свойств темперамента позволяет объяснить

их связь с успешностью профессиональной деятельности, а также совместимость партнеров при совместной деятельности.

Акцептор результатов действия является следующим не менее важным специфическим узловым механизмом центральной архитектоники. Он «предвосхищая» афферентные свойства результата, «который должен быть получен в соответствии с принятым решением, опережает ход событий между организмом и внешним миром», не являясь при этом «выражением последовательного развития всей цепи явлений поведенческого акта» [П. К. Анохин, 1978]. Комплекс возникающих в нем возбуждений, с закодированными свойствами будущих результатов, полностью обеспечивает в последующем сопоставление параметров полученных результатов с идеальными параметрами заданными в акцепторе результатов действия. Благодаря прежде всего перебору признаков прошлых результатов и сличению их с признаками доминирующей мотивации, этот аппарат сосредотачивает в себе все афферентные признаки конечного результата. Таким образом *акцептор результатов действия*, прежде всего, является аппаратом предсказания, поскольку в нем прогнозируются свойства будущего, еще не полученного результата и лишь потом — аппаратом сличения.

Нельзя исключить, что оценка возможных результатов происходит уже в стадии афферентного синтеза, тем более, что «...существенные признаки будущего результата динамически формируются благодаря многосторонним процессам афферентного синтеза с извлечением из памяти прошлого жизненного опыта и его результата» [П. К. Анохин, 1978]. При этом, не исключено, что в стадии афферентного синтеза происходит формирование нескольких возможных результатов, которые, тем не менее не выходят на афферентные пути и не реализуются до тех пор, пока не будет произведен выбор наиболее адекватного по отношению к доминирующей мотивации результата и принято соответствующее решение. «Этот комплекс возбуждений — в подлинном смысле слова афферентная модель будущего результата, и именно эта модель, являясь эталоном оценки обратных афферентаций, должна направлять активность человека и животных вплоть до получения запрограммированного результата» [П. К. Анохин, 1978].

Акцептор результатов действия формирует тончайшие нервные механизмы, позволяющие не только прогнозировать признаки результата, но и сравнивать их с параметрами реального результата, информация о которых он получает благодаря обратной афферентации. По сути сам процесс оценки полученного результата осуществляется сличением ранее

спрогнозированных параметров и параметров реально полученного результата. Если полученный реально результат не соответствует ранее сделанному прогнозу, то в аппарате сличения возникает рассогласование, которое, активируя ориентировочно-исследовательскую реакцию, поднимает ассоциативные возможности мозга на более высокий уровень, помогая, тем самым активному подбору дополнительной информации. Таким образом, аппарат акцептора результатов действия «позволяет довести несовершенные поведенческие акты до совершенных» [П. К. Анохин, 1978] и играет одну из ведущих ролей в приспособительных реакциях организма. Немаловажно, что «циркулярное развитие... возбуждений при „узнавании“ и „поиске“ может быть столь быстрым, что каждый блок этой функции, состоящей из компонентов: результат, обратная афферентация, сличение и оценка реальных результатов в акцепторе результатов действия, коррекция, новый результат и т. д., — может развиваться буквально в доли секунды», при этом «комплекс акцептора результатов действия должен очень долго быть в напряженном состоянии, прежде чем будет получен реальный запрограммированный результат» [П. К. Анохин, 1978]. Таким образом формируется некоторая афферентная модель, способная предвосхитить параметры будущих результатов и сличить в конце действия это предсказание с параметрами истинных результатов [П. К. Анохин, 1958, 1968; L. Walter, 1963].

В дальнейшем на основании этой модели посредством посылки мозгом возбуждений через конечные нейроны к периферическим рабочим аппаратам (эфферентная «команда») формируется целенаправленное поведение. При этом единственная возможность построить гармоничное поведение и избежать ошибки состоит именно в постоянном сличении результатов сделанного с ранее предсказанными афферентными параметрами результатов, следовательно, «функция предсказания результатов является универсальной, имеется в любом виде деятельности организма (как в поведении, так и в регуляторных процессах самого тела) и представляет собой реальный факт» [П. К. Анохин, 1968].

В рамках реализации ФС социальной и профессиональной адаптации следует сказать о системно-селекционной концепции научения. Формирование новой ФС социально-профессионального уровня рассматривается как фиксация этапа индивидуального развития — формирование нового элемента индивидуального опыта в процессе научения. Формирование ФС обеспечивается путем селекции нейронов из резерва (ранее молчавших клеток) и установления их специализации относительно этой системы. Специализация нейронов относительно вновь

формируемой ФС, например, профессиональной реализации постоянно, т.е. нейрон системоспецифичен (используется только данной ФС). В основе образования нового элемента опыта лежит не переспециализация (переучивание) ранее специализированных нейронов, а установление постоянной специализации относительно вновь формируемой системы части нейронов резерва. Таким образом, в процессе формирования индивидуального опыта вновь сформированные системы не сменяют предсуществующие, а «наслаиваются» на них, представляя собой добавку к ранее сформированным. При этом оказывается, что осуществление поведения обеспечивается реализацией не только новых систем, сформированных при обучении актам, составляющим это поведение, но и одновременной реализацией множества более старых систем, сформированных на предыдущих этапах индивидуального опыта и развития. Последние могут вовлекаться в обеспечение многих поведений, т.е. относиться к элементам индивидуального опыта, общим для разных актов. Таким образом, реализация ФС социального или профессионального поведения представляет собой реализацию истории формирования этого поведения, т.е. множества систем, каждая из которых фиксирует этап становления данного поведения. В рамках такого описания все социально-профессиональное поведение индивида можно рассматривать как набор ФС, из которых состоит видовая и индивидуальная память — структура, образованная накопленными в эволюции и в процессе индивидуального развития ФС.

1.5. Полезный приспособительный результат.

В отличие от формирования параметров полезного приспособительного результата в ФС гомеостатического уровня, в которых генетически детерминирован, то есть однозначно предопределён, в ФС социально-профессиональной адаптации требуется, прежде всего, решить вопрос, «какой» и «когда» должен быть получен результат. После этого возникает вопрос, «каким образом» должен быть получен результат и как он соотносится с потребностями биологической системы. В случае, если этот результат достаточен, то индивид переходит к выполнению следующего этапа всего поведенческого цикла. Если же этот результат недостаточен, то активируется механизм ориентировочно-исследовательской реакции, обеспечивающую высокий уровень возбудимости всей ЦНС и, в особенности коры головного мозга. Он способствует подбору новой информации, ведущий к построению новой программы действия, которая и обеспечивает, в конце концов, тот результат, который более соответствует потребностям данного момента.

Таким образом, в ФС социально-профессиональной адаптации системообразующим фактором (результат системы), под которым понимается полезный приспособительный эффект в соотношении организма и среды, достигаемый при реализации системы, рассматривается не прошлый опыт (параметр), а будущий результат успешной социальной и профессиональной адаптации, на основе субъективной самооценки.

Каким образом результат — событие, которое наступит в будущем, может детерминировать текущую активность, быть ее причиной? Анохин решил этот «временной парадокс», используя понятие о модели будущего результата — цели, которая и выступает в качестве такой детерминанты, и разработав представление об описанном выше «акценторе результатов действия», формируемом до реального появления результата и содержащем его прогнозируемые параметры и новой категории — «опережающее отражение». Поэтому главным полезным приспособительным результатом ФС социально-профессиональной адаптации является ее успешность. Таким образом, социально-профессиональная адаптация является функцией развития, в отличие от ее понимания как приспособления, гомеостаза, включения, взаимодействия, удовлетворенности, рациональности. Непрерывное внутреннее стремление субъекта адаптации к развитию, являющееся социально детерминированным процессом, выступает в качестве постоянного источника адаптации человека, общества.

2. Системные компенсаторно-приспособительные реакции.

При рассмотрении КПР, возникающих в ФС социальной адаптации необходимо понимать, что в основе системных ответных реакций на повышение социального напряжения, будут выступать психологические механизмы, противостоящие воздействию стрессоров и призванных предотвратить, прежде всего, психическую дезадаптацию или срыв адаптации. Главными механизмами здесь следует рассматривать механизмы психической защиты.

Психологическая защита — это те механизмы, которые стабилизируют психическое состояние организма. Как правило, психологические защитные механизмы есть продукт нашего сознания. В их основе лежит способность сознания отторгать или изменять неблагоприятную информацию о себе или о других. Выделяют следующие защитные механизмы: *отрицание, вытеснение, проекцию, интроекцию, регрессию, формирование реакции, изоляцию, уничтожение, борьбу «я» с самим собой, обращение и сублимацию.* Остановимся на некоторых

наиболее «работающих» психологических механизмах защиты.

Вытеснение — это такой механизм, в результате действия которого неприемлемые для человека мысли, воспоминания или переживания как бы «изгоняются» из сознания и переводятся в сферу бессознательного, но при этом продолжают оказывать влияние на поведение личности, проявляясь в виде тревоги, страха и т. п.

Замещение — перенос действия с недоступного объекта на доступный. Те чувства и действия, которые должны были быть направлены на объект, вызвавший тревогу, переносятся на иной объект. Так, например, агрессия по отношению к обидчику вымещается на членах семьи. Имеется и другой тип замещения, когда одни чувства заменяются на прямо противоположные (например, безответная любовь может превратиться в ненависть, сексуальная потребность может вылиться в агрессию, насилие). Таким образом происходит разрядка накопившейся энергии.

Идентификация — защитный механизм, при котором человек видит в себе другого, переносит на себя мотивы и качества, присущие другому лицу. Идентификация имеет и позитивный момент, так как с помощью этого механизма индивид усваивает социальный опыт, овладевает новыми для него свойствами и качествами.

Отрицание — процесс устранения, игнорирования травмирующих восприятий внешней реальности. В житейском смысле данный механизм известен нам как «позиция страуса», который прячет голову в песок, продолжая оставаться в опасной для себя ситуации. Первой реакцией пациента, узнавшего от врача о своем серьезном заболевании, будет следующая: «Не верю, не может быть!» Это и есть основная формула механизма отрицания. Ее варианты: «Опасности нет, не вижу!»; «Ничего не слышу, ничего не вижу...».

Проекция — это чаще всего неосознаваемый механизм, посредством которого импульсы и чувства, неприемлемые для личности, приписываются внешнему объекту и проникают в сознание как измененное восприятие внешнего мира. Собственные желания, чувства и личностные черты, в которых человек не хочет признаваться себе из-за их неприглядности, он переносит (проецирует) на другое лицо. Известно, что скупой, как правило, видит в других людях прежде всего жадность, скардность, а агрессивная личность всех вокруг считает жестокими.

Рационализация — защитный механизм, имеющий своей функцией маскировку, сокрытие от сознания самого субъекта истинных мотивов его действий, мыслей и чувств во имя обеспечения внутреннего комфорта,

сохранения чувства собственного достоинства, самоуважения. Зачастую данный механизм используется человеком с целью предотвратить переживание вины или стыда. При действии этого механизма происходит блокировка осознания тех мотивов, которые выступают как социально неприемлемые или неодобряемые. Человек после каких-то действий, поступков, продиктованных неосознаваемыми мотивами, пытается понять их и рационально объяснить, приписывая им более приемлемые, более благородные мотивы. Подобные попытки могут восприниматься как оправдание перед другими или перед самим собой своей несостоятельности. Индивид защищает себя тем, что переоценивает или обесценивает значимость травмирующего фактора в сторону его снижения.

Реактивные образования — трансформация травмирующего мотива в свою противоположность. Иногда неразумная, необъяснимая неприязнь к кому-либо трансформируется в отношениях с этим человеком в особую предупредительность, подчеркнутую вежливость. И наоборот симпатия, может быть, даже любовное увлечение демонстрируются как неприязнь, нарочитое игнорирование и даже бестактность.

Регрессия — психологический защитный механизм, состоящий в том, что человек в своем поведении при реагировании на весьма ответственные ситуации возвращается к ранним, детским типам поведения, которые на той стадии были успешными. Регрессия — это возврат личности от высших форм поведения к низшим. Таким образом взрослый человек в сложных условиях стремится избежать внутренней тревоги, потерять чувство самоуважения. Часто регрессию оценивают как негативный для личности механизм (например, инфантильность). Инфантильность (лат. *infantilis* — младенческий, детский) в психологии понимается как особенность психического склада личности, при которой обнаруживаются черты, свойственные более раннему возрасту, такие, как эмоциональная неустойчивость, незрелость суждений, капризность, подчиняемость, несамостоятельность. Имеются и другие механизмы психологической защиты человека. Они применяются для формирования адекватной самооценки и самосовершенствования личности.

В разделе этой книги, посвященной общей реабилитологии, указывалось, что КПП сложносоставных комплексных ФС сенсорно-коммуникативного и социально-профессионального уровня могут быть направлены не только на демпфирование сдвига какого-либо контрольного параметра, а на совершенствование адаптивных механизмов других ФС более низкого уровня или на оптимизацию механизмов организации и реализации ФС с целью повышения ее эффективности и устойчивости

(профилактика структурных повреждений ФС). В случае с ФС социальной адаптации, цель которой — повышение ее эффективности, что можно выразить как повышение комплементарности активного произвольного и целенаправленного поведения к условиям окружающей социальной среды. Под комплементарностью в социологическом смысле понимается гармоничное встраивание и взаимодополнение индивидом той или иной социальной группы, в психологическом смысле — характеристика трансляции в общении при соответствии ее модальности протагониста (*участник социально-психологического взаимодействия, который не является его инициатором, а предпринимает ответные действия на инициативное психологическое воздействие-поведение другой стороны* — Советский энциклопедический словарь. М., 1980. С.622). Можно считать, что КППР ФС социальной адаптации представляют собой реакции направленные на профилактику неадекватного, девиантного поведения (*поведение, отклоняющееся от общепринятых, наиболее распространенных и устоявшихся норм в определенных сообществах в определенный период их развития*). Форм девиантного поведения великое множество. Наиболее частой и яркой формой девиантного поведения является аддиктивное поведение. Оно выражается в стремлении к уходу от реальности посредством специального изменения своего психического состояния (наркомания, участие в азартных играх, в т. ч. компьютерных, сексуальная аддикция, переедание и голодание, «работоголизм», длительное прослушивание музыки, и т. д.). Именно на примере аддиктивного поведения рассмотрим КППР ФС социальной адаптации, которые, как уже отмечалось выше, по сути представляют собой целенаправленную социально-психологическую деятельность индивида, которая нацелена на совершенствование механизмов ФС с целью профилактики аддикции, например, наркомании.

В рамках аддиктивного поведения профилактика рассматривается как *«комплекс социальных, образовательных и медико-психологических мероприятий, направленных на выявление и устранение причин и условий, способствующих распространению и употреблению психоактивных веществ, предупреждение развития и ликвидацию негативных личностных, социальных и медицинских последствий злоупотребления психоактивными веществами (безнадзорность, беспризорность, преступность, рост ВИЧ-инфекций, гепатита, заболеваний, распространяемых половым путем»*. Нетрудно заметить, что в профилактической программе аддикции преобладают мероприятия, которые планируют активное внешнее воздействие на индивида или,

прежде всего, на окружающую его социально-психологическую среду: «выявление и устранение причин и условий..., ликвидацию негативных последствий». Конечно, предполагается активное участие самого индивида в профилактической работе, но как показывает практика, пассивное следование субъекта воздействию за «комплексом социальных, образовательных и медико-психологических мероприятий» профилактической программы крайне не эффективны.

Именно абсолютизация влияния социально-психологической среды, как главного условия формирования девиантного поведения индивида, без учета внутренних особенностей формирования и последующей реализации ФС социальной адаптации, игнорирование способности организма к самоорганизации и оптимизации комплекса ФС сенсорно-коммуникативного и социально-поведенческого уровня, посредством активизации специфических КПР, направленных на совершенствование механизмов структурной организации ФС или на демпфирование неблагоприятных или экстремальных факторов социально-психологического воздействия, приводит к столь плачевным результатам.

Согласно статистическим данным, за последние десять лет отмечается значительный рост наркологических заболеваний по всему миру. Среди основных тенденций, характеризующих наркологическую ситуацию в России, наибольшую тревогу вызывает неуклонное омоложение потребителей психоактивных веществ, отмечены случаи употребления ПАВ детьми 6—7 лет. По данным ряда экспертов, реальная распространенность наркозависимости среди населения России в 5—10 раз превышает цифры официальной статистики.

На сегодняшний день общеприняты следующие модели профилактики

1. Образовательная модель — основана на воспитательно-педагогических методах деятельности специалистов образовательных учреждений, направленных на формирование у детей и молодежи знаний о социальных и психологических последствиях наркомании с целью формирования устойчивого альтернативного выбора в пользу отказа от приема ПАВ

2. Медицинская модель — основана на информационно-лекционном методе, формирования у индивида знаний о негативном воздействии наркотических и других психоактивных веществ на физическое и психическое здоровье человека, а также гигиенических навыков, предупреждающих развитие наиболее тяжелых медицинских последствий наркомании (заражение ВИЧ-инфекцией, гепатитом, венерическими болезнями).

3. Психосоциальная модель — основана на биопсихосоциальном подходе к предупреждению злоупотребления психоактивными веществами. Это совместная деятельность специалистов образовательных и лечебно-профилактических учреждений, направленная на формирование у индивида личностных ресурсов, обеспечивающих доминирование ценностей здорового образа жизни, действенной установки на отказ от приема психоактивных веществ, а также развитие психологических навыков, необходимых в решении конфликтных ситуаций и в противодействии групповому давлению, в том числе связанному со злоупотреблением ПАВ.

Не будем останавливаться на обсуждении и критике этих моделей профилактики, а перейдем к описанию более современных подходов в профилактике аддикции:

1. Аффективное (эмоциональное) обучение — внимание и сознательные волевые усилия индивида фокусируются на коррекции некоторых предрасполагающих личностных дефицитов, имеющих отношение к самооценке, определению и прояснению личностных ценностей, принятию решений, навыкам преодоления и сокращения тревоги и стресса, навыкам распознавания и выражения эмоций. Ведущим принципом здесь является то, что тенденция употреблять психоактивные вещества должна уменьшиться или исчезнуть, если такие дефициты будут преодолены. Данный подход рассматривается сегодня как относительно успешный.

2. Формирование жизненных навыков — направлен на обучение личностным и социальным навыкам, стимуляцию личностного роста и социального развития (*выработка и активация специфических КПП*). Он базируется на убеждении, что осознание реципиентом собственных ценностей, развитие коммуникативных навыков и творческих способностей, повышение индивидуальной и социальной компетентности будут препятствовать употреблению ПАВ, так как успешность в социальном взаимодействии, возросшая уверенность в себе заполняют ту пустоту, в которую чаще всего и приходит наркотик. Данный подход оценивается как достаточно эффективный.

3. Учет роли социальных факторов — в основе лежит обучение (*выработка и активация специфических КПП*) распознаванию социального давления, ведущего к употреблению наркотиков, а также сопротивлению ему. К примеру, обучение отказу от предложений попробовать наркотик, когда оно исходит от сверстников, умению сопротивляться влиянию лидеров в группе, критическому отношению к информации,

предоставляемой СМИ и другими источниками, распознаванию и противостоянию манипуляциям. Основными методами, используемыми в рамках данного подхода, являются различные ситуативные и ролевые игры и методы усиления определенных видов социального поведения. Специалисты, анализируя результаты развития умения сопротивляться, отмечают положительные изменения, особенно в отношении курения.

4. Формирование и развитие значимой деятельности, альтернативной наркотизации — основан на внедрении в личность программы *альтернативной наркотикам деятельности* (спорт, рекреационная деятельность, хобби и увлечения как активные, так и пассивные), которая конкурирует с приемом психоактивных веществ за время, энергию и ресурсы. Считается, что этот подход, при использовании его в качестве предупредительной стратегии, является эффективным для групп повышенного риска аддиктивного и других форм отклоняющегося поведения.

5. Формирование представлений о здоровье как о жизненной ценности — основан на обучении и формировании навыков, направленных на сохранение здоровья в целом, при котором подразумевается изменение типа и структуры социальной среды. Действия на ее основе рассчитаны на длительный положительный эффект, однако требуют большого времени, упорства и значительных затрат.

Однако, имея в арсенале довольно большое разнообразие вариантов профилактических мер, в реальности часто можно столкнуться с тем, что каждый конкретный случай не всегда вписывается в рамки той или иной модели и подхода, а то и является исключением. То есть возникает необходимость в структуризации существующей информации таким образом, чтобы было понятно, какую профилактическую модель и подход следует использовать в каждом конкретном случае.

В качестве примера рассмотрим профилактическую модель разработанную Робертом Дилтсом (1986). В данной модели удачно сочетается строгий логический подход к познанию, основанный на выделении логических типов в информации, и экологичный взгляд на обучение живых существ на основе построения субъективных моделей, балансирующих между структурой и спонтанностью в познании. Давно замечено, что почти во все времена своего существования человек стремился установить и организовать различного рода иерархии (социальные, ценностные, познавательные и т. д.). Исходя из этого тезиса и была разработана гипотетическая модель личностных ценностей (Логические уровни).

Первый уровень (уровень окружения) — самый зависимый от остальных уровней. Он включает в себя «специфические внешние условия, в которых имеют место поведение и взаимодействия». По определению словаря: «окружающая среда» — среда обитания и деятельности человечества, окружающий человека природный и созданный им материальный мир. Это те вещи и люди, которые окружают человека.

Факторы окружающей среды: загрязненность воздуха, качество пищи, лекарства, основные средства медицинского вмешательства, электромагнитное излучение тоже находятся на этом уровне окружения. То есть это полностью конкретный уровень, отражающий набор категорий опыта, обладающих свойством статичности (то есть относительно неизменных во времени). Этот уровень относится к поведенческой активности или результату в пределах окружения — т. е. предполагает, что произошло, где и с кем. Все, что может быть выражено словами относительно этого уровня, отвечает на вопросы: «Что? Где? Когда? С кем? У кого?» Таким образом, уровень окружения описывает некоторую территорию, «ареал обитания» человека (экологическую нишу). Именно на этом уровне реализует свою эффективность Информационный подход — поскольку информационные потоки также находятся на уровне окружения.

Становится понятным ограниченная эффективность данного подхода, поскольку по одному из «законов пирамид» — изменения на нижних уровнях передаются наверх как переход количества в качество. К сожалению, в нашем обществе количество информации призывающей к употреблению психоактивных веществ значительно преобладает над информацией призывающей этого не делать.

Второй уровень (уровень поведения) — уровень действия. Словарь определяет поведение как присущее живым существам взаимодействие с окружающей средой, включающее их двигательную активность и ориентацию по отношению к этой среде. Таким образом, этот уровень, отвечающий на вопрос «Что делает?», посвящен информации об изменениях и движениях, выражаемой различными глаголами. На этом уровне реализуют свою эффективность модели, в основе которых лежит обучение какому-либо поведению — как сказать «нет», как отвечать на манипуляцию, противостоять социальному давлению. Их эффективность несколько выше, чем информационного подхода, поскольку в основе предполагается изменение поведения. К сожалению, специальными поведенческими социально-психологическими навыками подавляющее большинство современных людей не владеет, а их планомерной

профессиональной наработкой в сфере профилактики аддикции практически никто не занимается.

Третий уровень (способности) — повторяющиеся последовательные действия и привычки. По энциклопедическому словарю, способности — это индивидуальные особенности личности, являющиеся субъективными условиями успешного осуществления определенного рода деятельности. Иными словами, способности — своего рода двигатели, внутренние силы поведения. На этом уровне группируются разные алгоритмы и стратегии, стоящие за поведением и отвечающие на вопрос «Как?». Сюда же относятся различные состояния, являющиеся ресурсами при осуществлении стратегий. Стратегии — это ставшие привычными способы мышления и реагирования. Существуют стратегии для *поддержания и преодоления стресса, формирования взаимоотношений, реакций гнева, выбора, когда и что есть, и определения, в какое время и какое количество физических упражнений необходимо делать. Стратегии это последовательности мыслительных операций, которые используются постоянно и, следовательно, приводят к привычным действиям.*

Этот уровень служит точкой приложения для *моделей, направленных на обучение определенным навыкам и формирование стратегий.* Например, обучение навыкам управления эмоциональным состоянием, стратегии уверенности в себе, навыкам справляться со стрессом, коммуникативным навыкам. Понятно, что владение развитой способностью эффективнее, чем простое повторение алгоритма действий, наподобие формальной способности сказать «нет».

Четвертый уровень (убеждений и ценностей) — убеждения и ценности выходят за пределы отдельных мыслей и служат для поддержания, подавления или обобщения целых стратегий, планов и направлений рассуждения.

Выделяют два четких подуровня: подуровень убеждений и подуровень ценностей. Каждый из них по-своему важен и уникален. Однако пока они не выделены как отдельные уровни и сосуществуют вместе. Здесь же мы рассмотрим их по отдельности.

Убеждения — твердый взгляд на что-либо, сложившийся на основе каких-либо идей; система взглядов, мировоззрение. Физиологическое понятие убеждения — это «рефлексы» человека, его фиксированные реакции на те или иные стороны жизни, обобщение какого-либо взаимоотношения между проявлениями жизненного опыта. То есть речь идет о некоторых устойчивых связях, отвечающих на вопрос «Почему? Как это взаимосвязано?». Это либо причинно-следственные связи, например:

«Если я здоров, я могу помогать другим», либо логические отношения, использующие операторы сравнения, например: «Красные яблоки лучше зеленых». Таким образом, *убеждения — это принципы, которые управляют действиями человека*. Они определяют то, как человек относится к самому себе, как реагирует на других людей, и какой смысл придает своим переживаниям. Эффект плацебо показывает, что человек способен вылечить самого себя, если убежден в эффективность лекарства (при этом не имеет никакого значения, оказывает ли это лекарство какое-то физиологическое воздействие или нет). Понятно, что в этом случае все коммуникативные навыки, способности справиться со стрессом, умение говорить «нет», информирование о последствиях употребления, не работают, поскольку область их влияния находится на уровнях, расположенных ниже.

Ценности — это источник переменных, используемых в убеждениях, чаще всего это понятия, имеющие весьма большой масштаб обобщений и обладающие главной отличительной особенностью — значимостью. Ценность — положительная или отрицательная значимость объектов окружающего мира для человека, социальной группы, общества в целом, определяемая не их свойствами самими по себе, а их вовлеченностью в сферу человеческой жизнедеятельности, интересов и потребностей, социальных отношений». Именно значимость является ключом для понимания уровня, отвечающего на вопрос «*Почему это так важно?*» Ценности — это то, к чему человек стремится (здоровье, благополучие, счастье, защищенность, дружба, любовь). Ценности, обуславливают поведение человека. *Зачем человек делает то, что делает?* Чтобы получить нечто важное для себя и избежать того, что является вредным.

Поведенческая профилактика зачастую оказывается неэффективной оттого, что не принимает в расчет уровень убеждений и ценностей. Люди не будут меняться до тех пор, пока не поверят, что для этого есть хорошая причина и это изменение принесет им нечто важное или уведет их от того, чего они хотели бы избежать.

Ценности подобны фундаменту или сваям личностного опыта. Свая связываются между собой убеждениями, поддерживающими ценности. Вся конструкция в целом образует цоколь здания, которое называется личностным своеобразием, или идентичностью. Модель, основанная на формировании представлений о здоровье как о ценности оказывает свое позитивное воздействие именно на этом уровне, соответственно она более эффективна, чем модели, точки приложения которых расположены уровнями ниже.

Пятый уровень (идентичности) сводит систему убеждений и ценностей в самоощущение (индивидуально-личностную специфику самооценки и рефлексии). *Идентичность — это восприятие человеком самого себя, глубинные убеждения и ценности, которые определяют его и его миссию в жизни в собственных глазах.* Если у человека хроническое заболевание, он может считать себя «пациентом». Такое представление может тормозить выздоровление. Ведь пациент — это тот, кто болеет. И поскольку он продолжает думать о себе, как о пациенте, он продолжает болеть. С другой стороны, «Я — здоровый человек» является утверждением, которое может иметь огромное позитивное влияние на здоровье и уровень его поддержания. Уровень идентичности указывает, с какой личностной ролью или самоощущением связана проблема или результат: *«Кто предполагается вовлеченным? Кто я? Какие убеждения, ценности, способности и поведение ассоциируются с различными ролями?»*

Например я- «Бизнесмен», «Семьянин», «Профессионал». Ради чего определяются уникальные целостности? Ради чего играет та или иная роль? Ответ лежит на более высоких логических уровнях. В качестве иллюстрации можно привести следующие высказывания, характеризующие уровень идентичности: «... я хороший друг, я рискованный человек, я везунчик, я конечный человек, я хороший семьянин, я алкоголик».

Шестой уровень (миссия или «духовный» уровень) — относится к ощущению чего-то, что выходит за личное видение себя самого и включает видение больших систем окружающих конкретные роли, ценности, убеждения, мысли, действия или ощущения. Этот уровень относится к тому, что может являться видением или «духом» личности, группы или организации. На практике из «духовного» уровня выделяется логический уровень. Он носит название «Миссия». Этот уровень, отвечающий на вопросы: *«Зачем? Ради чего? В чем смысл?»*. Ответы на стратегические вопросы на уровне миссии позволяют отобрать опыт, необходимый для осуществления миссии, — начиная от необходимых ролей и кончая конкретным сенсорно проверяемым окружением. Уровень миссии открывает уровни философского и метафизического опыта, касающегося систем гораздо больших, чем отдельная личность или идентичность. *Для чего это все? Чтобы не оставаться одному, чтобы меня заметили, чтобы всем доказать, чтобы быть счастливым.*

Для определения взаимоотношения между классами информации различных логических уровней применительно к данной профилактической модели действует ряд общих законов,

сформулированных Б. Расселом и А. Уайтхедом, иначе «закон пирамид»:

- *каждый последующий уровень включает предыдущие;*
- *на каждом уровне действуют свои законы;*
- *изменения на верхнем уровне отражаются на всех нижних;*
- *изменения на нижних уровнях передаются вверх как переход количества в качество;*
- *иерархии могут быть вложены друг в друга.*

Подводя итог рассмотрения данной профилактической концепции, следует резюмировать:

- а) *весь жизненный опыт человека структурирован в виде пирамиды логических уровней;*
- б) *существование данной структуры подчиняется ряду законов, представленных выше;*
- в) *эффективность моделей профилактики аддиктивного поведения зависит от высоты логического уровня, в рамках которого формируются специфические КПР.*

В заключении описания КПР ФС социальной адаптации следует рассмотреть вопрос: почему может быть не эффективна профилактика с использованием выше описанной концепции.

- Причины не эффективности профилактики аддиктивного поведения:
- *Неверно оценены возможности реципиента восприятия того или иного уровня (мощность интеллекта);*
 - *Не правильно выбраны КПР и не соответствие их уровню;*
 - *Неверно оценены возможные переходы от уровня к уровню;*
 - *Не правильно определен переход количества КПР в их качество (переход на другой уровень);*
 - *Слабое взаимодействие или полное отсутствие взаимосвязи уровней и их преемственности (КПР между собой не связаны);*
 - *Неумение или плохое владение оператором той или моделью воздействия;*
 - *Игнорирование правил взаимосвязи уровне (правило пирамид): каждый последующий уровень КПР включает предыдущие; на каждом уровне действуют свои КПР; КПР на верхнем уровне отражаются на всех нижних КПР; изменения КПР на нижних уровнях влияют на структуру КПР верхнего уровня; иерархии КПР могут быть вложены друг в друга.*

В заключение необходимо отметить, что наиболее эффективным в плане профилактики аддикции может быть только комплексный (по структурному методологическому наполнению) и индивидуально-личностный (по структуре личностного опыта) научный подход,

компоненты которого будут взаимосвязано действовать на каждом из указанных выше логических уровней.

3. Основные патологические состояния и саногенетические реакции.

При рассмотрении закономерностей нарушения психосоциальной адаптации необходимо отметить, что при вхождении индивида в новую социальную среду она протекает в 3 фазы, соответственно которым целесообразно рассматривать и различные варианты социальной дезадаптации:

а) *начальная адаптация* — усвоение действующих в новой социальной среде ценностей и норм, овладение соответствующими формами деятельности, уподобление остальным членам сообщества (группы). Нарушения адаптации на этой фазе проявляются в повышенной конформности, зависимости.

б) *индивидуализация* — преодоление противоречия между необходимостью «быть как все» и стремлением индивида к персонализации. В этой фазе нарушения адаптации приводят к развитию агрессивности, подозрительности, негативизма.

в) *интеграция в сообщество* — индивид полностью принимает групповые нормы поведения и предложенную ему социальную роль, группа включает индивида в свою среду. Нарушения адаптации на этой фазе приводят к изоляции либо вытеснению индивида из группы.

При рассмотрении патологических состояний, возникающих в ФС социальной адаптации, прежде всего, следует говорить о таком универсальных патологических явлениях как дезадаптация и срыв адаптации. Когда речь идет о социальной дезадаптации или срыве адаптации к условиям социальной среды или социального окружения необходимо понимать, что в их основе всегда лежит психологическая дезадаптация и срыв психологической адаптации. Поэтому следует говорить о психосоциальной дезадаптации и срыве психосоциальной адаптации. В качестве основных причин дезадаптации и срыва адаптации можно выделить:

— неадекватность социальной среды (противоречивость, завышенность требований);

— ограничения времени, перегрузки (эмоциональные, интеллектуальные и физические);

— психосоматическую и функциональную неготовность требованиям среды;

— нарушения психического и физического здоровья.

При действии на организм экстремальных психосоциальных факторов особенно в ситуации хронического напряжения, в условиях хронической стрессогенной ситуации, нарушение психосоциальной адаптации развивается поэтапно. Нарушение отдельных составляющих адаптации представляется при этом следующим образом:

а) формирование пограничных психопатологических явлений (неврозы, функциональные расстройства) — психологическая дезадаптация;

б) неадекватное поведение в сфере межличностных отношений и рассогласование взаимодействия между индивидуумом и окружением-социальная дезадаптация;

в) межличностные и межгрупповые конфликты (срыв психосоциальной адаптации);

г) психосоматические и соматические расстройства (нарушение здоровья).

Трудность, замедленность или неполнота психосоциальной адаптации (дезадаптация) индивида к измененным особенно экстремальным условиям социальной среды проявляются в форме дезадаптированного отклоняющегося от нормы поведения (девиантное поведение). В основе девиантного поведения лежат определенные нейропатологические механизмы, которые рассмотрим на примере нейропатологических механизмов алкогольной аддикции.

В наркологии хорошо известен тот факт, что стремление к употреблению алкоголя возникает у человека в состоянии хронического психоэмоционального напряжения. При этом прием алкоголя выглядит как попытка восстановления гомеостатического равновесия и купирования напряжения. В многочисленных исследованиях было показано временное стабилизирующее влияние этанола на функционирование нейронных систем мозга при поражении симпатoadренальной системы путем нормализации гормонально-метаболического обмена катехоламинов мозге. Было доказано, что в основе наркологической зависимости как и в основе девиантного поведения лежит дисфункция катехоламиновой нейромедиации. Этот механизм был подробно описан в главе, посвященной ФС внутренней среды, поэтому здесь повторим лишь в кратце.

В результате системного хронического стресса наблюдается возрастание уровня эфферентной симпатической стимуляции как периферических тканей, так и центральных мозговых структур (чрезмерное стимулирование — симпатическое перенапряжение). Это явление приводит к увеличению в тканях количества нейромедиатора

симпатических окончаний -норадреналина (НА). В норме НА должен переходить в адралин (А) с помощью тканевого фермента ФНМТ, но со временем переход НА в А уменьшается за счет избытка НА (стресс) и снижения количества и активности ФНМТ, вследствие истощения его тканевого синтеза клетками соединительной ткани (фибробластов).

Дисбаланс содержания в тканях норадреналина и адреналина ($НА > А$) приводит к превалированию возбуждения альфа-адренорецепторного звена над бета-адренорецепторным клеток ткани. Постоянный адаптационный запуск клетки (стимуляция альфа-адренорецепторного звена клеток при недостатке соответствующего трофического обеспечения недостаток бета-адреностимуляции, неизбежно приводит к клеточной гипозэргии (дефицит энергии), к срыву тканевой адаптации и развитию субтотального дизадаптационного синдрома в тканях организма.

Клеточная и тканевая гипозэргия, развившаяся вследствие дефицита активации бета-адренорецепторов, неизбежно приводит к лавинообразному нарастанию афферентной центростремительной симпатической сигнализации, которая через периферические симпатические ганглии, спинной и продолговатый мозг попадет в гипоталамус, где изменяет поведенческую, гормональную и вегетативную регуляцию и активирует центры метаболической потребности подкорковых образований и коры мозга, которые, формируют мотивационное возбуждение подкорковых образований и коры мозга.

В качестве метаболической потребности выступает дефицит энергии в клетках организма. Несмотря на то, что достаточно энергосубстрата (глюкозы) и кислорода выработка энергии в клетке снижена за счет недополучения стимуляции эргетического каскада клетки через ее бета-адренорецепторы вследствие дефицита адреналина в тканях. Сформированная на основе метаболической потребности ФС мотивационного поведения и целенаправленного поиска удовлетворения метаболической потребности обуславливает поиск и прием любого стимулятора (наркотики, алкоголь, кофе, никотин, пища, сахар и т.п.). Прием стимулятора активирует синтез ФНМТ в фибробластах, а это повышает переработку в тканях НА симпатических окончаний в А. Образовавшийся А активирует клеточные бета-адренорецепторы, что стимулирует ферментативные энергетические каскады в клетке. Это повышает уровень выработки энергии в клетке, восполняет клеточный дефицит энергии (гипозэргоз) и устраняет функциональную дизадаптацию клетки, возникшую вследствие первичного нарушения в ткани баланса НА и А.

Последнее явление приводит к снижению центростремительной афферентной сигнализации от тканей и погашению мотивационной доминанты в ЦНС, что проявляется рядом известных физиологических феноменов. Например, прием алкоголя в малых дозах инициирует такие вегетативные реакции:

- расширение мелких кровеносных сосудов;
- увеличение теплопродукции и увеличение теплоотдачи;
- мышечная релаксация, увеличение ЧСС, СИ, ЧД;
- повышение умственной и физической работоспособности;
- ускорение обмена веществ и увеличение объема поглощаемого кислорода.

Все вышеперечисленные эффекты алкоголя являются адреналозависимыми. Большая порция крепкого кофе вызывает секрецию надпочечниками гормона адреналина, а выброс его в кровь и распространение его по организму индуцирует вышеописанный эффект. Кроме того, повышение уровня адреналина способствуют синтезу эндорфинов и энкефалинов. Психостимуляторы — кокаин, фенамин, фенатин и другие аналогичные по своему действию вещества влияют непосредственно на адренергические элементы нейрональных сетей, усиливая эффект катехоламинов. А мескалин — галлюциногенный алкалоид, который получают из кактуса пейота, вообще химически родственен адреналину и подобно ему имеет выраженную симпатомиметическую активность. В последнее время в человеческой популяции (хронический стресс, дефицит движения) отмечается снижение функций желез внутренней секреции, в том числе уменьшается выработка и выделение адреналина надпочечниками и, как следствие, резко снижен уровень катехоламинов в мозге. При этом повышается потребность в стимуляции синтеза адреналина искусственными способами с помощью курения табака или приема алкоголя или наркотиков.

В упрощенном варианте механизм развития девиантного поведения (наркотическая зависимость) можно представить следующим образом:

1. *Хронический стресс* — постоянная стимуляция эфферентного отдела симпатической системы — выброс большого количества НА из симпатических окончаний;
2. *Истощение или нехватка тканевого фермента ФНМТ* как следствие — дисбаланс катехоламинов (нарастание НА и нехватка А)
3. *Формирование дефицита энергии в клетках тканей (гипоэргоз)* — центростремительная (обратная) афферентная сигнализация в подкорковые и корковые структуры мозга;

4. *Формирование метаболической потребности* — формирование компенсационной саногенетической поведенческой функциональной системы поиска стимулятора.

В этом случае любой стимулятор может быть инструментом в попытке разрешить эту невротическую ситуацию на уровне клетки путем активации синтеза в ткани адреналина из норадреналина через стимуляцию тканевого фермента ФНМТ.

Все вышеприведенное относилось в основном к клеткам периферических тканей, но метаболическая потребность и механизмы девиантного поведения, хотя и формируются на восходящей афферентной симпатической импульсации, но организуются в высших отделах ЦНС. Высшие структуры ЦНС состоят из активных и тормозных нейронов, которым присущи все типичные свойства любых других клеток. А именно, пути выработки и расхода энергии в основном те же, что и у других клеток периферических тканей. Описанный выше механизм развития клеточного энергодефицита точно также может быть реализован и в нейронах мозга. Следует учесть, что наиболее энергозависимыми и, следовательно, более быстро истощаемыми являются тормозные нейроны ЦНС и поэтому именно тормозные процессы более всего нарушаются при энергодефиците нейронов. Способность разных стимуляторов быстро восстанавливать энергетическое содержание нейронов вносит большой вклад в осознанную потребность человека употреблять наркотический стимулятор при ощущении физической и умственной усталости (психосоциальная дезадаптация).

Активация нейрона (продуцирование нейроном усиленного потока импульсов) может быть обусловлена наряду с восходящей афферентной импульсацией от периферических тканей и нарушением баланса между его торможением и возбуждением в пользу последнего. Указанный сдвиг баланса между возбуждением и торможением может чаще всего возникать в связи недостаточностью тормозного контроля, за счет расстройств механизмов, обеспечивающих гиперполяризацию мембраны тормозных нейронов вследствие клеточного энергодефицита. При растормаживании нейрона в связи с ослаблением торможения и деполяризацией мембраны происходит усиление поступления Ca^{2+} в нейрон. Кроме того, Ca^{2+} , находясь уже в цитозоле, нарушает поступление Cl^{-} в нейрон, ослабляя, таким образом, изнутри ГАМК-ергическое торможение. Хроническая стимуляция нейрона восходящей афферентной стимуляцией даже слабой интенсивности может с течением времени привести к его гиперактивации.

Патологическая гиперактивация нейронов, в свою очередь, обуславливает формирование в мозговых структурах *генератора патологически усиленного возбуждения (ГПУВ)* — группы нейронов с повышенной гиперативностью. Вследствие того, что нейроны генератора активируют друг друга, генератор способен самоподдерживать свою активность, не нуждаясь в постоянной дополнительной стимуляции извне. Образование ГПУВ является начальным звеном многих нервных и психических расстройств. ГПУВ может активировать тот отдел ЦНС, в котором он возник или с которым он непосредственно связан, вследствие чего этот отдел приобретает значение патологической детерминанты. Роль патологической детерминанты может играть любое образование ЦНС (отдел, ядро, нервный центр и пр.). Возникновение детерминанты относится к разряду типовых патологических процессов, реализующихся на системном уровне.

Гиперактивируемый под влиянием генератора отдел ЦНС активно влияет на другие образования ЦНС, вовлекает их в патологическую реакцию и объединяет их в новую организацию — *патологическую систему*. Характер деятельности патологической системы определяет *патологическая детерминанта* — гиперактивный отдел ЦНС.

На ранних стадиях развития девиантного поведения (психосоциальная дезадаптация) патологическая детерминанта активируется специфическими стимулами, т.е. раздражениями, которые адекватны для образования ЦНС, ставшего детерминантой.

На поздних стадиях детерминанта может активироваться стимулами различной природы, в связи с чем приступы могут провоцироваться разными воздействиями. Кроме того, патологическая детерминанта может активироваться случайно в связи со спонтанной активацией генератора.

Патологическая система — новая патологическая функциональная система, возникающая в ЦНС в условиях повреждения, деятельность которой имеет биологически отрицательное значение. Главным признаком патологической системы является ее дезадаптивное или прямое патогенное значение для организма. Этот признак отличает патологическую систему от физиологической, деятельность которой имеет адаптивное значение и направлена на достижение полезного для организма результата. Наглядным примером деятельности патологической системы является девиантное поведение (дезадаптация или срыв социально-психологической адаптации). Последовательно реализующаяся патогенетическая триада **«генератор — патологическая детерминанта — патологическая система»** является механизмом формирования девиантного поведения.

Саногенетические реакции при патологии ФС социально-профессиональной адаптации во многом носят произвольный характер, то есть предполагается осознанное желание и целенаправленное использование индивидом социально-психологических механизмов самореабилитации. Конечно, индивид не осознает их патофизиологический смысл и морфофункциональное содержание, но путем использования предыдущего онтогенетического социально-психологического опыта методом проб и ошибок произвольно индивиду удается активизировать нейрофизиологические процессы, которые направлены, прежде всего, на ликвидацию патологической системы. Ликвидация патологической системы возможна только через ослабление влияний патологической детерминанты и активацией антисистем.

Ликвидация патологической системы осуществляется по единому плану:

- *последовательная нормализация деятельности тех частей ПС, которые испытывают наименьшее влияние со стороны ПД;*
- *уменьшение дезорганизующего влияния ПС на другие системы ЦНС*
- *уменьшение числа ее звеньев, ликвидации центральных эфферентных частей ПС, снижение числа положительных связей;*
- *ликвидация патологической детерминанты;*
- *активация антисистем;*
- *формирование конкурентных доминант и мотиваций.*

Дольше других сохраняется *патологическая детерминанта*. При ее исчезновении может остаться локальный, ослабленный ГПУВ, не вызывающий значимых патологических эффектов. Затем исчезает и генератор. При активации следов от бывшей патологической системы последняя может восстановиться. Так происходит аддиктивный рецидив, в основе которых лежит патологическая система.

Удаление патологической системы за счет центральных эфферентных частей при соответствующих психотерапевтических аутовоздействиях ведет к исчезновению признаков срыва психосоциальной адаптации. Однако при этом остаются другие части патологической системы и сохраняется угроза ее восстановления. Самореабилитация с использованием естественных саногенетических механизмов организма, к сожалению, не всегда эффективна и требует использования лечебных приемов активации и формирования СГР из вне (психоанализ, психотерапия). Лечение, направленное на нормализацию лишь эфферентных звеньев и органа-мишени патологической системы, является не патогенетическим, а симптоматическим. Борьба с патологическими

системами, особенно со сложными и застарелыми формами, весьма трудна и не всегда эффективна. Она требует комплексной патогенетической терапии.

Важным аспектом саногенеза ФС социально-профессиональной адаптации является восстановление, коррекция и формирование нормативных личностных социальных качеств реабилитантов, гармонизация их взаимоотношений в семье и обществе. В этом случае речь идет не только об активации специфических СГР, но и о развитии и психофизиологического и социального статуса. А именно: увеличивается объем физического и интеллектуального труда, стимулируется профессиональная ориентация, реабилитанты вовлекаются в работу по само- и взаимопомощи в сообществах (общественные организации). Все эти СГР психофизиологического порядка направлены на удержание пациента в адекватном социуме, профилактику дезадаптации и социально-психологических срывов, организацию социальной и психологической поддержки.

Заключение

Подводя итог этой книге, следует сказать что главной ее целью было не только обозначить контуры медицинской реабилитологии как самостоятельной фундаментально-прикладной научной дисциплины, но и наполнить ее конкретным содержанием через описание различных разноуровневых функциональных систем организма как основного предмета исследования медицинской реабилитологии. Данное учебно-методическое пособие является, прежде всего, попыткой автора переосмыслить и переформатировать известные медицинские знания с позиции теории функциональных систем в рамках методологических подходов медицинской реабилитологии. Используя методологию функциональных систем П.К. Анохина автор стремился описать основные звенья, расшифровать механизмы компенсаторно-приспособительных и саногенетических реакций, возникающих в описываемых функциональных системах. Важной задачей, которая решалась в этой книге, была попытка отдифференцировать саногенетические и патогенетические процессы в динамике их развития. Безусловно, цель эта непростая, требующая глубокого знания анатомии, нормальной физиологии и патофизиологии пораженного органа, системы, а также и клиники соответствующего заболевания. Однако она на современном уровне развития медицинских наук вполне достижима и крайне важна. При дальнейшем теоретическом развитии медицинской реабилитологии, достаточном внимании к данной проблеме и накоплении должного опыта методы стимуляции саногенетических процессов могут стать основными приемами исцеления и реабилитации при различных заболеваниях. Это учебно—методическое пособие призвано сыграть в этом свою положительную роль в качестве одного из инструментов эффективной общетеоретической подготовки врачей-реабилитологов.

Вдумчивый читатель, безусловно, заметит, что не все функциональные системы организма описаны достаточно подробно, а некоторые из них и вовсе остались за рамками этой книги. Медицинская реабилитология как фундаментально-прикладная медицинская дисциплина диалектически не имеет границ в своем развитии, так как основным предметом своего изучения определяет динамические процессы жизнедеятельности при состояниях здоровья и болезни. Бесконечное множество вариантов развития патологических и санологических процессов, неисчерпаемость

возможных вариантов их реализации, комплексность их механизмов, делает медицинскую реабилитологию, как и любую естественнонаучную дисциплину, наукой динамичной и не имеющей границ своим теоретическом и прикладном развитии.

Безусловно, автор продолжит свою работу по дальнейшему расширению как перечня исследуемых функциональных систем, так и по детализации исследования механизмов санологических процессов, протекающих в организме человека.

Автор благодарит своего читателя, который нашел время и желание ознакомиться с данным трудом.

Список использованной литературы

1. Абдурахманов Д. Т. Латентная HBV-инфекция в патогенезе хронических заболеваний печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2002. — №6.- С. 31—37.
2. Абрамов М. Г. Гематологический атлас. — М.: Медицина, 1985. -344 с.
3. Аветисян С. А., Давтян Т. К., Акопян Г. С. и др. Спонтанный и индуцибельный джзательный взрыв моноцитов и нейтрофилов при периодической аутовоспалительной лихорадке // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2006. — №4. — С. 11—12.
4. Авцын А. П., Жаворонков А. А., Риш М. А., Строчкова Л. С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.
5. Агапова Л. С., Копнин Б. П. Прогресс в изучении молекулярных основ онкогенеза и новые способы контроля опухолевого роста // Вестник РАМН. — 2007. — №11. — С. 3—9.
6. Аксенова М. Е., Харина Е. А., Невструева В. В. и др. Интерстициальный нефрит как исход гемолитико-уремического синдрома // Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2000.-№1. -С. 30—33.
7. Александров В. П. Мочекаменная болезнь: лечение и профилактика. — СПб.: Невский проспект, 2002. — 128 с.
8. Александров М. Т. Лазерная клиническая биофотометрия (теория, эксперимент, практика). — М.: Техносфера, 2008. — 584 с.
9. Александровский Ю. А. Пограничные психические расстройства.-М.: Медицина,2000.—496с.
10. Алексеев Н. А. Клинические аспекты лейкопений, нейтропений и функциональных нарушений нейтрофилов. — СПб.: Фолиант, 2002. — 416 с.
11. Алмазов В. А., Петрицев Н. Н., Шляхто Е. В., Леонтьева Н. В. Клиническая патофизиология. — М.: ВУНМЦ, 1999. — 464 с.
12. Алтинбаев М. К., Мелик А. М., Маркунова Н. В. и др. Лабораторные методы прогнозирования первичного и рецидивного камнеобразования в почках // Урология. — 2000. — 5. — С. 9—10.
13. Аляев Ю. Г., Григорян В. А., Крапивин А. А., Султанова Е. А. Опухоли почки. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 53 с.

14. Амелюшкина В. А. СОЭ — методы определения и клиническое значение // Лабораторная диагностика / под ред. В. В. Долгова, О. П. Шевченко. — М.: Реафарм, 2005. — С. 107—109.

15. Аничков Н. М. Биологические и клиничко-морфологические аспекты учения о метастазировании злокачественных опухолей // Медицинский академический журнал. — 2003. — №1. — С. 3—13.

16. Анохина Н. В. Общая и клиническая иммунология. — М.: Эксмо, 2007. — 160 с.

17. Апросина З. Г., Серов В. В. Патогенез хронического гепатита В // Архив патологии. — 2001. — Т. 63, №2. — С. 58—61.

18. Артюхов В. Г., Наквасина М. А. Биологические мембраны: структурная организация, функции, модификация физикохимическими агентами. — Воронеж: Изд-во Воронежского гос. ун-та, 2000. — 296 с.

19. Арушанян Э. Б., Бейер Э. В. Взаимосвязь психоэмоционального состояния и иммунной системы // Успехи физиологических наук. — 2004. — Т. 35, №4. — С. 49—64.

20. Бабичев С. А., Коротяев А. И. Медицинская микробиология, иммунология, вирусология. — СПб.: СпецЛит, 2008. — 760 с.

21. Бадалян Л. О. Невропатология. — М.: Академия, 2000. -384 с.

22. Балаболкин М. И. Диабетология. — М.: Медицина, 2000. -672 с.

23. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. -М.: Медицина, 2002. — 752 с.

24. Баллюзек Ф. В., Баллюзек М. Ф., Виленский В. И. и др. Управляемая гипертермия. — М.: БИНОМ; СПб.: Невский Диалект, 2001. — 123 с.

25. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 296 с.

26. Бауман В. К. Биохимия и физиология витамина D. — Рига: Зинанте, 1989. — 480 с.

27. Белобородова Э. И. Избранные главы клинической гастроэнтерологии. — Томск: Изд-во НТЛ, 2002. — Часть II. — 150 с.

28. Белобородова Э. И. Избранные главы клинической гастроэнтерологии. — Томск: Изд-во НТЛ, 2004. — Часть III. — 180 с.

29. Белоусова Е. Д., Пивоварова А. М., Горчханова З. Х. Синдром повышенного внутричерепного давления у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2003. — Т. 48, №4. -С. 45—49.

30. Белоцкий С. М., Авталион Р. Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. — М.: БИНОМ, 2008. — 240 с.

31. Белялов Ф. И. Психические расстройства в практике терапевта. —

М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 256 с.

32. *Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф.* Биологическая химия. — М.: Медицина, 2007. — 704 с.

33. *Берн Л.* Боль в спине и шее. — М.: Олимп-Бизнес, 2002. -192 с.

34. Биохимия / под ред. Е. С. Северина, А. Я. Николаева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 784 с.

35. Биохимия / под ред. Е. С. Северина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 784 с.

36. *Бондарева Л. А.* Внутриклеточная Ca^{2+} -зависимая протеолитическая система животных. — М.: Наука, 2006. — 254 с.

37. *Борисов Л. Б.* Медицинская микробиология, вирусология, иммунология.-М: МИА, 2005. — 735 с.

38. *Бочков Н. П.* Клиническая генетика. — М.: Медицина, 1997. -288 с.

39. *Бурместер Г.-Р., Пецутто А.* Наглядная иммунология / пер. с англ. — М.: БИНОМ; Лаборатория знаний, 2007. — 320 с.

40. *Вавилов А. М., Белобородова Э. И.* Рецидивирующие гастродуоденальные язвы у больных разного возраста. — Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2005. — 174 с.

41. *Вандер А.* Физиология почек / пер с англ. — СПб.: Питер, 2000. — 256 с.

42. *Верткин А. Л., Мурашко Л. Е., Ткачева О.Н, Тумбаев И. В.* Артериальная гипертензия беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению // Российский кардиологический журнал. — №6. — 2003. — С. 59—63.

43. Витамины / под ред. М. И. Смирнова. — М.: Медицина, 1974. — 495 с.

44. *Владимиров Ю. А.* Свободные радикалы в биологических системах // Соросовский образовательный журнал. — 2000. — №12. — С. 13—19.

45. *Владимиров Ю. А., Арчаков А. И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 252 с.

46. *Владимиров Ю. А., Парнев О. М., Черемисина З. П.* Электрическая прочность мембран митохондрий // Биологические мембраны. — 1984. — Т. 1, №4. — С. 428—434.

47. *Войнов В. А.* Атлас по патофизиологии. Учебное пособие. -М.: МИА, 2004. — 218 с.

48. *Волошина Е., Ребров А., Стифорова Е., Хачатрян А.* Лекарственные поражения почек // Врач. — 2004. — №10. — С. 23—26.

49. *Воробьев А. И., Кременецкая А. М., Лорие Ю. Ю.* «Старые» и «новые» опухоли лимфатической системы // Терапевтический архив. —

2000. — №7. — С. 9—13.

50. *Воробьев П. А.* Анемический синдром в клинической практике. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 168 с.

51. *Воробьев П. А.* Актуальный гемостаз. — М.: Ньюдиамед, 2004. — 140 с.

52. *Галактионов В. Г.* Иммунология. — М.: Академия, 2004. — 528 с.

53. *Галактионов В. Г.* Эволюционная иммунология. — М.: Академкнига, 2005. — 408 с.

54. *Генне Н. А., Зайцева О. В.* Представления о механизмах лихорадки у детей и принципах жаропонижающей терапии практикующих врачей // Русский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11, №1. — С. 31—37.

55. *Герасимов Г. А., Фадеев В. В., Свириденко Н. Ю. и др.* Йоддефицитные заболевания в России. — М.: Адамант, 2002. — 159 с.

56. *Герштейн Е. С., Кушлинский Н. Е.* Современные представления о механизмах передачи сигналов факторов роста как основа эффективной молекулярно-направленной противоопухолевой терапии // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.-2007. — №1. — С. 4—9.

57. *Герштейн Е. С., Талаева Ш. Ж., Сандыбаев М. Н., Кушлинский Н. Е.* Клиническая роль системы активации плазминогена в опухолях человека // Молекулярная медицина. — 2007. — №1. С. 4—8.

58. *Гольдберг Е. Д.* Справочник по гематологии. — Томск: Издво Томского ун-та, 1989. — 468 с.

59. *Гончарик И. И.* Лихорадка. — Минск: Высшейшая школа, 1999. — 176 с.

60. *Горн М. М., Хейтц У. И., Сверинген П. Л.* Водно-электролитный и кислотно-основной баланс (краткое руководство). Пер. англ. — М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 2000. — 320 с.

61. *Гриппи М. А.* Патофизиология легких. — М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 2000. — 344 с.

62. *Громова О. А., Кудрин А. В.* Микроэлементы в иммунологии и онкологии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 544 с.

63. *Гусева С. А., Вознюк В. П.* Болезни системы крови: 2-е изд., доп., перераб. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 488 с.

64. *Давыдов М., Демидов Л., Поляков Б.* Современное состояние и проблемы онкологии // Врач. — 2006. — №13. — С. 3—7.

65. *Дас Д. К., Молик Н.* Превращение сигнала гибели в сигнал выживания при редокс-сигнализации // Биохимия. — 2004. — Т. 69. — С. 16—24.

66. Дасаева Л. А., Шатохина С. Н., Шилов Е. М. Диагностика, медикаментозное лечение и профилактика мочекаменной болезни // Клиническая медицина. — 2004. — №1. — С. 21—26.
67. Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. — М.: Индекс-Принт, 1998. — 312 с.
68. Дедов И. И., Удовиченко О. В., Галстян Г. Р. Диабетическая стопа. — М.: Практическая медицина, 2005. — 197 с.
69. Дедов И. И., Шестакова М. В., Миленьякая Т. М. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. — М.: Медицина, 2001. — 176 с.
70. Делекторская В. В., Перевощиков А. Г., Голозков Д. А., Кушлинский Н. Е. Прогностическая значимость экспрессии матриксных металлопротеиназ в аденокарциномах толстой кишки и их метастазах// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.-2007.-Т. 143, №4. — С. 434—437.
71. Делекторская В. В., Перевощиков А. Г., Кушлинский Н. Е. Особенности экспрессии молекул клеточной адгезии в клетках первичного рака толстой кишки и его метастазов // Вопросы онкологии. — 2005. — Т. 51, №3. — С. 328—333.
72. Демиденко Т. П., Каменцева АН., Кузнецов Н. И., Степанова Е. В. Хронические вирусные гепатиты (этиология, патогенез, подходы к терапии). Учебно-методическое пособие для врачей. — СПб.: СанктПетербургская торгово-промышленная палата, 2003. — 44 с.
73. Джанашия П. Х., Шевченко Н. М., Олишевко С. В. Неотложная кардиология. — М.: БИНОМ, 2006. — 296 с.
74. Диагностика лейкозов. Атлас и практическое руководство / под ред. Д. Ф. Глузмана. — Киев: Морион Лтд, 2000. — 224 с.
75. Дмитриева Е. В., Москалева Е. Ю., Северин Е. С. Роль апоптоза в патогенезе хронических вирусных гепатитов В и С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2003. — №5. — С. 7—13.
76. Долгих В. Т. Избранные лекции по патофизиологии обмена веществ. Учебное пособие для студентов медицинских вузов. — Омск: Изд-во ОГМА, 2001. — 160 с.
77. Долгих В. Т. Общая патофизиология: лекции для студентов и врачей. — Новосибирск: Изд-во НГМА, 1997. — 107 с.
78. Долгих В. Т. Опухолевый рост. — М.: Медицинская книга; Н. Новгород: НГМА, 2001. — 81 с.
79. Долгих В. Т. Основы иммунопатологии. — Ростов н/Д: Феникс, 2007. — 320 с.

80. Долгов В. В., Луговская СЛ., Морозова В. Т., Почтарь М. Е. Лабораторная диагностика анемий. — Тверь: Губернская медицина, 2001. — 88 с.

81. Долгов В. В., Свирин П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. — М.; Тверь: Триада, 2005. — 227 с.

82. Долгов В. В., Эммануэль В. Л., Ройтман А. П. Лабораторная диагностика нарушений водно-электролитного обмена и функционального состояния почек.-СПб.:Витал диагностика,2002.-96 с.

83. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. — М.: МИА, 2003. — 604 с.

84. Домрачева Е. В., Ольшанская Ю. В. Хромосомные перестройки при острых лейкозах. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. -112 с.

85. Дягилева О. А., Козинец Г. И., Погорелов В. М., Наумова И. Н. Кровь: клинический анализ. Диагностика анемий и лейкозов. Интерпретация результатов. — М.: Медицина XXI, 2006. — 256 с.

86. Еникеев Д. А. Патопфизиология сосудистых катастроф. Учебное пособие для студентов медицинских вузов. — Уфа, 2005. — 234 с.

87. Еникеев Д. А. Патопфизиология экстремальных и терминальных состояний. Учебное руководство. — Уфа, 2005. — 500 с.

88. Ермашанцев А. И. Хирургическое лечение синдрома портальной гипертензии в России // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2001. — №4. — С. 75—77.

89. Жидков К. П. Критические состояния: Диагностика и лечение. — СПб.: Морсар АВ, 2000. — 160 с.

90. Жукова О. Б., Рязанцева Н. В., Новицкий В. В. Апоптоз и вирусная инфекция. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 2006. — 142 с.

91. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Механизмы развития болезней и синдромов. Учебник для студентов медицинских вузов. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. — 507 с.

92. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Патопфизиология: в 3 т. — Т. 1. Общая патопфизиология (с основами иммунопатологии). Учебник для студентов медицинских вузов. 3-е изд., перераб. и доп. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. — 656 с.

93. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Общая патопфизиология. Учебник для студентов медицинских вузов. — СПб.: ЭЛБИ-СПб.: 2001. — 624 с.

94. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы патохимии. Учебник для студентов медицинских вузов. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001. — 688 с.

95. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П., Утехин В. И. и др. Введение

в экспериментальную патологию. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. -384 с.

96. *Запускалов И. В., Кривошеина О. И.* Механика кровообращения глаза. — Томск: Изд-во Сибирского гос. мед. ун-та, 2005. -С. 103—108.

97. *Земсков А. М., Земсков В. М., Караулов А. В.* Клиническая иммунология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 320 с.

98. *Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньщикова Е. Б.* Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. — М.: Наука / Интерпериодика, 2001. — 340 с.

99. *Змушко Е. И., Белозеров Е. С., Митин Ю. А.* Клиническая иммунология.-СПб.:Питер, 2001.-576 с.

100. *Зубаиров Д. М.* Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. — Казань: Фэн, 2000. — 364 с.

101. *Иванов Б. С., Рязанцева А. В.* Исследование мероприятий защиты от электротравматизма. Лабораторный практикум. 2-е изд., стереотип. — М.: МГИУ, 2007. — 40 с.

102. *Игнатова Т. М., Серов В. В.* Патогенез хронического гепатита С // Архив патологии.-2001.-№3. — С. 54—59.

103. Иммунология и аллергология: учебное пособие / под ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова, А. В. Караулова. — М.: Практическая медицина, 2006. — 288 с.

104. *Каленикова Е. И., Городецкая Е. А., Мурашев А. Н.* и др. Роль свободных радикалов кислорода в повышенной чувствительности гипертрофированного миокарда крысы к ишемии // Биохимия. — 2004. — Т. 69, Вып. 3. — С. 386—392.

105. *Камышников В. С.* Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. — М.: МЕДпресс- информ, 2004. — 912 с.

106. *Камышников В. С.* Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. — Т. 1. — Минск: Беларусь, 2002. — 495 с.

107. *Каннер Р. М.* Секреты лечения боли. — М.; СПб.: БИНОМ, 2006. — 400 с.

108. Канцерогенез / под ред. Д. Г. Заридзе. — М.: Медицина, 2004. — 574 с.

109. Кардиология 2007. Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 640 с.

110. *Кетлинский С. А., Симбирцев А. С.* Цитокины. — СПб.: Фолиант, 2008. — 552 с.

111. *Кеттайл В. М., Арки Р. А.* Патология эндокринной системы. Пер. с англ. — СПб.: Невский диалект; М.: БИНОМ, 2001. — 336 с.
112. *Клебанова Е. М., Балаболкин М. И., Креминская В. М.* Значение жировой ткани и ее гормонов в механизмах инсулиновой резистентности и развития сахарного диабета 2-го типа // *Клиническая медицина.* — 2007. — №7. — С. 20—27.
113. *Клетки крови и костного мозга. Цветной атлас / под ред. Г. И. Козинца.* -М.: МИА, 2004. -203 с.
114. *Клиническая биохимия / под ред. В. А. Ткачука.* — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 512 с.
115. *Клиническая онкогематология / под ред. М. А. Волковой.* — М.: Медицина, 2001. — 576 с.
116. *Клинические лекции по абдоминальной хирургии: учебное пособие / Н. В. Мерзликин, Н. А. Бражникова, Б. И. Альперович, В. Ф. Цхай.* — Томск: Изд-во «ТМЛ-Пресс», 2007. — 496 с.
117. *Ковалева Л. Г.* Острые лейкозы. — М.: Медицина, 1990. — 272 с.
118. *Коган Е. А.* Молекулярно-генетические основы канцерогенеза // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2002. — Т. 12, №3. — С. 32—36.
119. *Козлов Г. С.* Адипоцитотоксикоз и деградация клеточных мембран при сахарном диабете типа 2 // *Клиническая геронтология.* — 2007. — №6. — С. 63—73.
120. *Козлова С. И., Демикова Н. С., Семанова Е., Блинникова О. Е.* Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. — М.: Практика, 1996. — 416 с.
121. *Кокряков В. Н.* Очерки о врожденном иммунитете. — М.: Наука, 2006. — 261 с.
122. *Колесник Ю. М., Орловский М. А.* Панкреатические островки: некоторые аспекты морфологии, физиологии и процессов деструкции при сахарном диабете типа I // *Проблемы эндокринологии.* -2004. — Т. 50, №2. — С. 3—10.
123. *Колесников Е., Лопатина Т.* Печеночная энцефалопатия у больных циррозом печени: терапевтические аспекты // *Врач.* -2000. — №6. — С. 37—40.
124. *Кольман Я., Рем К.* Наглядная биохимия. 2-е изд. — М.: Мир, 2004. — 469 с.
125. *Комаров Ф. И., Коровкин Б. Ф., Меньшиков В. В.* Биохимические исследования в клинике. — Элиста: АПП «Джангар», 2001. -216 с.
126. *Котов В. П., Шведова В. Н.* Биохимия. Учебник для вузов. -М.:

Дрофа, 2004. — 640 с.

127. *Копнин Б. П.* Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза // Биохимия. — 2000. — Т. 65, Вып. 1. — С. 5—33.

128. *Копнин Б. П.* Нестабильность генома и онкогенез // Молекулярная биология. — 2007. — Т. 41, №2. — С. 369—380.

129. *Крыжановский Г. Н.* Дизрегуляторная патология // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2002. — №3. — С. 2—19.

130. *Кузник Б. И.* Физиология и патология системы крови. Руководство для студентов лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов. — Чита: ООО Типография газеты «Ваша реклама», 2004. — 336 с.

131. *Кузьменко Д. И., Серебров В. Ю., Удинцев С. Н.* Свободнорадикальное окисление липидов, активные формы кислорода и антиоксиданты: роль в физиологии и патологии клетки. Учебное пособие. — Томск: Изд-во Том. политех. ун-та, 2007. — 214 с.

132. *Кулинский В. И.* Биохимические аспекты воспаления // Сибирский медицинский журнал. — 2007. — №1. — С. 95—101.

133. *Кулинский В. И., Колесниченко Л. С.* Молекулярные механизмы действия гормонов // Биохимия. — 2004. — Т. 70, №1. — С. 33—50.

134. *Кутырина И., Швецов М., Мартынов С., Камышева Е.* Патогенез почечной артериальной гипертензии // Врач. — 2004. — №10. — С. 10—13.

135. *Кушаковский М. С.* Аритмии сердца. Нарушение сердечного ритма и проводимости. — СПб.: Фолиант, 2004. — 672 с.

136. *Кушлинский Н. Е.* Гормоны, аутокринные и паракринные регуляторы опухолевого роста при остеосаркоме // Вопросы онкологии. — 2001. — Т. 47, №2. — С. 168—173.

137. *Кушлинский Н. Е.* Общие представления о клеточных маркерах // Медицинская кафедра. — 2005. — №5. — С. 18—21.

138. *Кушлинский Н. Е., Ориновский М. Б., Гуревич Л. Е. и др.* Особенности экспрессии молекулярно-биологических маркеров в опухолях молочной железы // Вестник РАМН. — 2004. — №5. — С. 32—36.

139. *Кэттайл В. М., Арки Р. А.* Патофизиология эндокринной системы. — СПб.: Невский диалект. — 2001. — 335 с.

140. *Лазарев В., Попова Т.* Инфузионно-трансфузионная терапия у детей: конспект врача // Медицинская газета: Профессиональное врачебное издание. — 2004. — №65. — С. 8—9.

141. *Левковский С. Н., Бареева Р. С.* Физические свойства мочи

в патогенезе уролитиаза // Клиническая патофизиология. — 2004. -№2. — С. 24—27.

142. Лекции по патофизиологии (общая часть) / под ред. Г. В. Порядина. — М.: Типография МЮ РФ, 1993. — 164 с.

143. *Линденбратен В. Д., Спорыхина Т. Д.* Лихорадка. Перегревание. Лихорадоподобные состояния. — Хабаровск: Изд-во ККБ-ХКЦПЗ, 2001. — 161 с.

144. *Литвинов А. В.* Норма в медицинской практике. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 144 с.

145. *Литвинова Л. С., Рязанцева Н. В., Новицкий В. В.* Клеточные механизмы больших эозинофилий крови. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. — 131 с.

146. *Литвицкий П. Ф.* Патофизиология: в 2 т. 2-е изд., испр. И доп. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — Т.1. — 752 с.

147. *Литвицкий П. Ф.* Патофизиология: в 2 т. 2-е изд., испр. доп. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — Т.2. — 808 с.

148. *Литвицкий П. Ф.* Патофизиология: 4-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 496 с.

149. *Лифшиц В. М., Сидельникова В. И.* Биохимические анализы в клинике: справочник. — М.: МИА, 1998. — 303 с.

150. *Лифшиц В. М., Сидельникова В. И.* Лабораторные тесты при заболеваниях человека. — М.: Триада-Х, 2003. — 352 с.

151. *Лифшиц В. М., Сидельникова В. И.* Медицинские лабораторные анализы: справочник. — М.: Триада-Х, 2007. — 304 с.

152. *Лолор-младший Г., Фишер Т., Адельман Д.* Клиническая иммунология и аллергология. — М.: Практика, 2000. — 806 с.

153. *Лот К.* Основы физиологии почек. — М.: Научный мир, 2005. — 292 с.

154. *Луговская С. А., Морозова В. Т., Почтарь М. Е., Долгов В. В.* Лабораторная гематология. — М.: ЮНИМЕД-пресс, 2002. — 120 с.

155. *Луговская С. А., Почтарь М. Е.* Гематологический атлас. — Москва; Тверь: ООО «Издательство Триада», 2004. — 227 с.

156. *Лукашин Б. П.* Гепарин и радиорезистентность. — СПб.: Фолиант, 2007. — 128 с.

157. *Луценко В. К.* Молекулярная патофизиология. — М.: Наука, 2004. — 270 с.

158. *Любимова Н. В., Трапезникова М. Ф., Кушлинский Н. Е., Робинс С. П.* Значение биохимических показателей сыворотки крови

и мочи в качестве маркеров костного метастазирования // Клиническая лабораторная диагностика. — 2000. — №5. — С. 9—13.

159. *Ляхович В. В., Вавилин В. А., Зенков Н. К., Меньшикова Е. Б.* Активная защита при окислительном стрессе. Антиоксидант-респонсивный элемент // Биохимия. — 2006. — Т. 71. — С. 1183—1197.

160. *Ма О. Дж., Матиэр Дж. Р.* Ультразвуковое исследование в неотложной медицине. — М.: БИНОМ, 2007. — 390 с.

161. *Мазуров В. И., Лула А. М., Шостак М. С.* Болевой синдром в практике терапевта, основные принципы лечения // Русский медицинский журнал. — 2006. — Т. 14, №15. — С. 1069—1072.

162. *Макаров В. А.* Гемостаз и реология крови (интерпретация основных параметров). — М.: Триада-Фарм, 2003. — 103 с.

163. *Мак-Вильямс Н.* Психоаналитическая диагностика. Пер. с англ. — М.: Класс, 2006. — 480 с.

164. *Маколкин В. И., Ромасенко Л. В.* Актуальные проблемы междисциплинарного сотрудничества при лечении психосоматических расстройств // Терапевтический архив.-2003.-Т.75, №12. — С. 5—8.

165. *Малкина-Пък И. Г.* Психосоматика: новейший справочник.-М.: Эксмо; СПб.:Сова, 2003. — 928 с.

166. *Маркарян А. А., Степанченко А. В.* Нейрохимические системы. Учебное пособие для высших медицинских учебных заведений. — М.: Медицина, 2006. — 112 с.

167. *Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В.* Биохимия человека: в 2 т. Пер. с англ. — Т. 1. — М.: Мир, 2004. — 384 с.

168. *Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В.* Биохимия человека: в 2 т. Пер. с англ. — Т. 2. — М.: Мир, 2004. — 414 с.

169. *Маршалл В. Дж.* Клиническая биохимия: пер. с англ. — М.: БИНОМ, 1999. — 368 с.

170. *Маршалл В. Дж.* Клиническая биохимия: пер. с англ. — М.: БИНОМ, 2001. — 373 с.

171. *Меерсон Ф.З.* Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. — М.: Медицина, 1993. — 331 с.

172. *Меерсон Ф. З.* Адаптация, стресс и профилактика. — М.: Наука, 1981. — 280 с.

173. *Мельниченко Г. А.* Ожирение в практике эндокринолога // Русский медицинский журнал. — 2001. — Т. 9, №2. — С. 61—74.

174. *Меньшикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н.К и др.* Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. — М.: Слово, 2006. — 556 с.

175. Метаболический синдром — взгляд эндокринолога. Учебное пособие / под ред. Е. Б. Кравец. — Томск: Аграф-Пресс, 2008. — 156 с.
176. Михельсон В. А., Попова Т. Г., Кажарская Е. Ю. Водноэлектролитный баланс и основные принципы инфузионной терапии у детей // Детская больница. — 2003. — №1. — С. 39—45.
177. Момот А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. — СПб.: ФормаТ, 2006. — 208 с.
178. Морозкина Т. С., Мойсеев А. Г. Витамины. — Минск: Асар, 2002. — 112 с.
179. Москалев Ю. И. Минеральный обмен. — М.: Медицина, 1985. — 288 с.
180. Мутовин Г. Р. Основы клинической генетики. — М.: Высшая школа, 2001. — 234 с.
181. Мухутдинов Д. А., Хафизьянова Р. Х. Особенности моделирования лихорадочной реакции в эксперименте // Здравоохранение Башкортостана. — 2005. — №7. — С. 155—157.
182. Мушкамбаров Н. Н., Кузнецов С. Л. Молекулярная биология. — М.: МИА, 2003. — 544 с.
183. Нагуа С. М., Гершвин М. Э. Секреты иммунологии и аллергологии. — М.: БИНОМ, 2004. — 320 с.
184. Назаренко Л. П., Салюкова О. А. Клинико-генеалогический анализ и области его применения (Наследственность и здоровье) / под ред. В. П. Пузырева. — Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2004. — 56 с.
185. Назаренко С. А., Саженова Е. А. Однородительские дисомии и болезни геномного импринтинга (Наследственность и здоровье) / под ред. В. П. Пузырева. — Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2004. — 38 с.
186. Назаренко С. А., Яковлева Ю. С. Цитогенетика человека и хромосомные болезни / под ред. В. П. Пузырева. — Томск: STT, 2001. — 84 с.
187. Назаров Т. Н. Физико-химические основы камнеобразующих свойств мочи // Урология. — 2007. — №5. — С. 73—77.
188. Наследникова И. О., Белобородова Е. В., Рязанцева Н. В. и др. Хронический вирусный гепатит С: иммунорегуляторные цитокины и хронизация инфекции // Клиническая медицина. — 2005. -№9. — С.40—44.
189. Наследникова И. О., Коненков В. И., Рязанцева Н. В. и др. Роль

генетически детерминированной продукции иммунорегуляторных цитокинов в иммунопатогенезе вирусных гепатитов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2007. — Т. 143, №6. — С. 648—654.

190. Наследственные болезни в популяциях человека / под ред. Е. К. Гинтера. — М.: Медицина, 2002. — 304 с.

191. Невский радиологический форум «Новые горизонты» (7—10 апреля 2007г.). Сборник научных трудов. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. — 808 с.

192. Неотложная помощь в терапии и кардиологии / под ред. Ю. И. Гринштейн. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 224 с.

193. *Нестеров Ю. И.* Атеросклероз: диагностика, лечение, профилактика. — Екатеринбург: Феникс, 2007. — 254 с.

194. Нефрология / под ред. Е. М. Шилова. — М.: ГЭОТАРМедиа, 2007. — 688 с.

195. *Николаев А. Я.* Биологическая химия. — М.: МИА, 2004. -566 с.

196. *Новик А. А., Богданов А. Н.* Анемии. Руководство для врачей. — СПб.: Нива, 2004. — 320 с.

197. *Новицкий В. В., Рязанцева Н. В., Жукова О. Б.* и др. Роль измененной продукции фактора некроза опухолей альфа мононуклеарами крови в механизмах модуляции апоптоза при гепатите С // Медицинская иммунология. — 2005. — №4. — С. 43—47.

198. *Новицкий В. В., Рязанцева Н. В., Степовая Е. А.* и др. Атлас. Клинический патоморфоз эритроцита. — Томск: Изд-во Том. унта; М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 208 с.

199. *Новицкий В. В., Уразова О. И., Хлусова М. Ю.* Руководство к практическим занятиям по гематологии. Учебное пособие для студентов медико-биологического факультета, обучающихся по специальностям «медицинская биофизика» и «медицинская кибернетика». — Томск: Изд-во Том. ун-та, 2005. — 150 с.

200. Общая патология. Учебник для студентов факультета высшего сестринского образования медицинских вузов / под ред. В. П. Куликова. — Барнаул, 2006. — 411 с.

201. *Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я.* Профилактика сердечнососудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России // Кардиология. — №1. — 2007. -С. 4—7.

202. *Одиноква О. Н., Степанов В. А.* Молекулярные основы ДНК-диагностики наследственных болезней человека / под

ред. В. П. Пузырева. — Томск: СТТ, 2001. — 40 с.

203. Ожирение / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М.: МИА, 2006. — 452 с.

204. *Окороков А. Н.* Лечение болезней внутренних органов: в 10 т., 2 кн. — Т. 3. Кн. 2. Лечение болезней сердца и сосудов. Лечение болезней системы крови.-М.:Медицинская литература,2003—480 с.

205. *Окороков А. Н., Базеко Н. П.* Подагра. — М.: Медицинская литература, 2003. — 128 с.

206. *Орлов Р. С., Ноздрачев А. Д.* Нормальная физиология: учебник. — ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 696 с.

207. *Орлова Е. Г., Ширшев С. В.* Модуляция лептином функциональной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови женщин // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, №3. -С. 44—48.

208. Острая и хроническая крапивница и отек Квинке: учебное пособие / под ред. Л. А. Горячкиной, Н. М. Ненашевой, Е. Ю. Борзовой. — М.: РМАПО, 2004. — 36 с.

209. *Пальчик А. Б.* Эволюционная неврология. — СПб.: Питер, 2002. — 384 с.

210. *Папаян А. В., Жукова Л. Ю.* Анемии у детей. — СПб.; М.: — Харьков-Минск: Питер, 2001. — 390 с.

211. *Парцернак С. А.* Стресс. Вегетозы. Психосоматика. — СПб.: А.В.К., 2002. — 384 с.

212. Патологическая физиология. Учебное пособие для студентов медицинских вузов / под ред. Н. Н. Зайко, Ю. В. Быця. — Москва: МЕДпресс-информ, 2002. — 3-е изд. — 644 с.

213. Патология. Курс лекций: общий курс/под ред. М. А. Пальцева.-М.:Медицина,2007.-Т.1. — 280 с.

214. Патология. Курс лекций: частный курс/под ред. М. А. Пальцева.-М.:Медицина,2007.-Т.2.-768 с.

215. Патофизиология/под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга.-Томск: Изд-во ТГУ, 2001. — 716 с.

216. Патофизиология / под ред. В. Ю. Шанина. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. — 639 с.

217. Патофизиология в рисунках, таблицах и схемах / под ред. В. А. Фролова, Г. А. Дроздовой, Д. П. Билибина. — М.: МИА, 2003. — 392 с.

218. Патофизиология. Учебник для студентов высших учебных заведений: в 3 т. / под ред. А. И. Воложина, Г. В. Порядина. — Т. 1. — М.: Издательский центр «Академия», 2006. — 272 с.

219. Патолофизиология. Учебник для студентов высших учебных заведений: в 3 т. / под ред. А. И. Воложина, Г. В. Порядина. — Т. 2. — М.: Издательский центр «Академия», 2006. — 256 с.

220. Патолофизиология. Учебник для студентов высших учебных заведений: в 3 т. / под ред. А. И. Воложина, Г. В. Порядина. — Т. 3. — М.: Издательский центр «Академия», 2006. — 304 с.

221. Пауков В. С., Литвицкий П. Ф. Патология. — М.: Медицина, 2004. — 400 с.

222. Паунова С. С. Апоптоз — физиология и патология // Нефрология и диализ.-2004.-Т.6, №2. — С. 132—138.

223. Петров Р. В. Иммунология. — М.: Медицина, 1982. -368 с.

224. Плейфер Дж. Наглядная иммунология. — М.: ГЭОТАР- Медиа, 2000. — 96 с.

225. Покровский В. И., Непомнящих Г. И., Толоконская Н. П. Хронический гепатит С: современные представления о пато- и морфогенезе. Концепция антивирусной стратегии гепатоцитов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2003. — №4. — С. 117—119.

226. Полетаев А. Б. Клиническая и лабораторная иммунология. — М.: МИА, 2007. — 184 с.

227. Поляков Б., Петровский А. Современные возможности ранней диагностики и профилактики злокачественных опухолей // Врач. — 2007. — Специальный выпуск. — С. 2—4.

228. Помогаева А. П., Уразова О. И., Новицкий В. В. Инфекционный мононуклеоз у детей. Клинико-лабораторная характеристика различных этиологических вариантов болезни. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 2005. — 40 с.

229. Принципы, правила и процедуры, используемые МАИР при оценке риска канцерогенности для человека различных факторов // Вопросы онкологии. — 2007. — Т.53,№6. — С. 621—641.

230. Пропедевтика внутренних болезней: ключевые моменты. Учебное пособие для медицинских вузов / под ред. Ж. Д. Кобалава, В. С. Моисеева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 400 с.

231. Рахманова А. Г., Неверов В. А., Кирпичникова Г. И. и др. Вирусные гепатиты. -Новосибирск: Вектор-Бест, 2003. — 58 с.

232. Ревин В. В., Максимов Г. В., Кольс О. Р., Рубин А. Б. Биофизика. — Саранск: Мордовский ун-т, 2002. — 156 с.

233. Решетник Л. А. Биогеохимическое и клиническое значение селена для здоровья человека // Микроэлементы в медицине. -2001. — №2. — С.2

—8.

234. Робинс С. Дж. Коррекция липидных нарушений. — М.: Медицина, 2001. — 200 с.

235. Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов. — М.: БИНОМ, 1999. — 622 с.

236. Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Внутренние болезни. Система органов дыхания. — М.: БИНОМ, 2005. — 464 с.

237. Романовский В. Е. Популярная эндокринология: щитовидная железа, сахарный диабет, ожирение.- Екатеринбург: Феникс, 2006. — 224 с.

238. Рукавицын О. А., Поп В. П. Хронические лейкозы.-М.:БИНОМ; Лаборатория знаний,2004.-240 с.

239. Руководство по гематологии: в 3 т. / под ред. А. И. Воробьева. — Т. 1. 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Ньюдиамед, 2002. — 280 с.

240. Руководство по гематологии: в 3 т. / под ред. А. И. Воробьева. — Т. 2. 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Ньюдиамед, 2003. — 280 с.

241. Руководство по гематологии: в 3 т. / под ред. А. И. Воробьева. — Т. 3. 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Ньюдиамед, 2005. — 416 с.

242. Руководство по геронтологии и гериатрии: в 4 т. / под ред. В. Н. Ярыгина, А. С. Мелентьева. — Т. 3. Клиническая гериатрия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 896 с.

243. Руководство по иммунофармакологии / под ред. М. М. Дейла, Дж. К. Формена. — М.: Медицина, 1998. — 332 с.

244. Рябов С. И. Нефрология. — СПб.: СпецЛит, 2000. — 672 с.

245. Рязанцева Н. В., Новицкий В. В., Жукова О. Б. и др. Вирусиндуцированная дезрегуляция программируемой гибели иммунокомпетентных клеток: адаптация или патология? // Успехи физиологических наук. — 2005. — Т. 36, №3. — С. 33—44.

246. Савченко В. Г., Паровинчикова Е. И. Лечение острых лейкозов. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 224 с.

247. Салюков В. Б., Салюкова О. А. Популяционная генетика: динамика структуры генофондов современных популяций человека / под ред. В. П. Пузырева. — Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2002. — 40 с.

248. Самойлов В. И. Синдромологическая диагностика заболеваний нервной системы. Руководство для врачей: в 2 т. — Т. 1. -СПб.: СпецЛит, 2001. — 304 с.

249. Самойлов В. И. Синдромологическая диагностика заболеваний нервной системы. Руководство для врачей: в 2 т. — Т. 2. — СПб.: СпецЛит,

2001. — 304 с.

250. *Самойлов В. О.* Медицинская биофизика. — СПб.: СпецЛит, 2007. — 560 с.

251. *Самсонова Н. Г., Овсянникова О. Н.* Генетические механизмы ожирения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2007. — №1. — С. 20—22.

252. *Селиванова Г. Б., Джанашия П. Х.* Артериальная гипертензия при гипотиреозе: характер степени тяжести и состояния ренин-ангиотензиновой системы // Российский кардиологический журнал. — №3. — 2004. — С. 14—21.

253. *Семененя И. Н.* Зависимость температурного ответа на пирогены от температуры окружающей среды и исходной температуры тела // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2000. — №1. — С. 20—25.

254. *Серов В. В., Апросина З. Г., Крель П. Е.* и др. Хронический вирусный гепатит — одна из наиболее важных проблем современной медицины // Архив патологии. — №6. — С. 6—11.

255. *Серов В. В., Апросина З. Г., Игнатова Т. М.* Хронический вирусный гепатит // Вестник РАМН. — 2003. — №4. — С. 34—38.

256. *Сидельникова В. М., Кирющенков П. А.* Гемостаз и беременность. — М.: Триада-Х, 2004. — 206 с.

257. *Сидоркина А. Н., Сидоркин В. Г., Преснякова М. В.* Биохимические основы системы гемостаза и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. 3-е изд., перераб. и доп. — Н. Новгород: ННИИТО, 2005. — 112 с.

258. *Сидорович М. М.* Клетка — открытая целостная живая система. — Херсон: Айлант, 2004. — 84 с.

259. *Синопальников А., Белоцерковская Ю.* Одышка // Врач. — 2004. — №5. — С. 10—14.

260. *Сиротин Б. З.* Лихорадка неясного генеза. — Хабаровск, 1999. — 96 с.

261. *Скальный А. В., Рудаков И. А.* Биоэлементы в медицине. — М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. — 272 с.

262. *Скворцов В. В., Тумаренко А. В.* Актуальные проблемы нефрологии: учебно-методическое пособие для 3—6 курсов лечебного факультета. — Ростов н/Д: Феникс, 2008. — 157 с.

263. *Смулевич А., Дробижев М., Иванов С.* Современные проблемы психокardiологии // Врач. — 2004. — №6. — С. 4—7.

264. Современный курс классической физиологии (избранные лекции)

/ под ред. Ю. В. Наточина, В. А. Ткачука. — М.: ГЭОТАР- Медиа, 2007. — 384 с.

265. Соколова Н. Г., Соколова Т. В. Физиотерапия: практическое руководство. — Екатеринбург: Феникс, 2008. — 314 с.

266. Соколович Г. Е., Белобородова Э. И., Жерлов Г. К. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (клиника, диагностика, консервативное и хирургическое лечение). — Томск: STT, 2001. — 384 с.

267. Спиричев В. Б., Барашнев Ю. И. Врожденные нарушения обмена витаминов. — М.: Медицина, 1977. — 216 с.

268. Справочник практического врача. 8-е изд.: в 2 т. — Т. 1. — М.: РИПОЛ КЛАССИК, 2001. — 736 с.

269. Справочник практического врача. 8-е изд.: в 2 т. — Т. 2. — М.: РИПОЛ КЛАССИК, 2001. — 736 с.

270. Стойко Ю., Соколов А., Гудымович В. Первичная диагностика заболеваний вен и современные возможности тонической терапии // Врач. — 2007. — Специальный выпуск. — С. 21—25.

271. Стояновский Д. Н. Боль в области спины и шеи. — Киев.: Здоров'я, 2002. — 392 с.

272. Строев Ю. И., Чурилов Л. П., Чернова Л. А. Ожирение у подростков. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. — 216 с.

273. Струтынский А. В., Баранов А. П., Ройтберг Г. Е., Гапоненков Ю. П. Основы семиотики заболеваний внутренних органов. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 304 с.

274. Судаков К. В. Приоритет фундаментальных исследований интегративной деятельности нервной системы // Вестник РАМН. -2003. — №9. — С. 3—6.

275. Сумароков А. Б., Наумов В. Г., Масенко В. П. С-реактивный белок и сердечно-сосудистая патология. — М.: Триада, 2006. — 184 с.

276. Тель Л. З., Лысенков С. П., Шастун С. А. Патологическая физиология: интерактивный курс лекций. — М.: МИА, 2007. -672 с.

277. Тимин О. А., Клементьева Т. К., Серебров В. Ю. и др. Биохимические методы исследования в клинико-диагностических лабораториях. — Томск: STT, 2002. — 244 с.

278. Трапезникова М. Ф., Шibaев А. Н., Казанцева И. А. и др. Ключевой активатор ангиогенеза — фактор роста эндотелия сосудов у больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Сибирский онкологический журнал. — 2004. — №2. — С. 107—110.

279. Трошин В. Болезни нервной системы. — М.: Центрполиграф,

2005. — 128 с.

280. *Трошин В. Д.* Стресс и стрессогенные расстройства: диагностика, лечение, профилактика. — М.: Медицина, 2007. — 784 с.

281. *Турпаев К. Т.* Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов // Биохимия. — 2002. — Т. 61. — С. 339—352.

282. *Тутельян В. А., Княжев В. А., Хотимченко С.* Аж др. Селен в организме человека. Метаболизм. Антиоксидантные свойства. Роль в канцерогенезе. — М.: Изд-во РАМН, 2002. — 219 с.

283. *Тутельян В. А., Спиричев В. Б., Суханов Б. П., Кудашева В. А.* Микронутриенты в питании здорового и больного человека. — М.: Колос, 2002. — 424 с.

284. *Улащик В. С.* Физиотерапия (энциклопедия) -М.:Изд-во«Книжный дом Университет», 2008.-640 с.

285. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. Практическое руководство. 2-е изд. — Екатеринбург: Феникс 2007. — 477 с.

286. Ультразвуковая диагностика в хирургии: основные сведения и клиническое применение / под ред. Дж. К. Харнесса, Д. Б. Вишера. — М.: БИНОМ, 2007. — 597 с.

287. *Уразова О. И., Новицкий В. В., Помогаева А. П.* Мононуклеары крови при инфекционном мононуклеозе у детей. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 2003. — 166 с.

288. Урология / под ред. Н. А. Лопаткина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 520 с.

289. Урология, 2007: методический материал / под ред. Н. А. Лопаткина — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 368 с.

290. Физиология водно-солевого обмена и почки/под ред. Ю. В. Наточина.-СПб.:Наука,1993.-576 с.

291. Физиология человека: в 3 т. Пер. с англ. / под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. — М.: Мир, 1996. — Т.3. — 198 с.

292. *Флейшер А.* Эхография в акушерстве и гинекологии. Теория и практика. Руководство: в 2 ч. 6-е изд., пер. с англ. / под ред. ЦУПЛ (Центр учебной и профессиональной литературы). — М.: Видар-М, 2004. — 592 с.

293. *Фогель Ф., Мотульски А.* Генетика человека: в 3 т. — Т. 1. — М.: Мир, 1989. — 312 с.

294. *Хаитов Р. М., Игнатьева Г. А., Сидорович И. Г.* Иммунология.-М.: Медицина, 2000. — 432 с.

295. *Хаитов Р. М., Игнатьева Г. А., Сидорович И. Г.* Иммунология: 2-е изд., перераб. и допол. — М.: Медицина, 2002. — 536 с.

296. Хацкель С. Б. Аллергология в схемах и таблицах. — СПб: СпецЛит, 2000. — 715 с.
297. Хендерсон Д. М. Патолофизиология органов пищеварения. — СПб.: Невский диалект, 2001. — 283 с.
298. Хендерсон Дж. М. Патолофизиология органов пищеварения. — М.: БИНОМ, 2005. — 272 с.
299. Хилтон Р. Острая почечная недостаточность // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т. 15, №23. — С. 1727—1731.
300. Хитров Н. К., Салтыков А. Б. Болезни цивилизации и нозологический принцип с позиций общей патологии // Клиническая медицина. — 2003. — Т. 81, №1. — С. 5—11.
301. Хитров Н. К., Салтыков А. Б. Психосоматическая и психическая патология как необходимые и взаимосвязанные части общей патологии человека // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2003. — №3. — С. 2—8.
302. Хоффбранд В., Петтит Дж. Гематология. — СПб.: Питер, 2007. — 408 с.
303. Храйчик Д. Е., Седор Д. Р., Ганц М. Б. Секреты нефрологии. Пер. с англ. — М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 2001. — 302 с.
304. Хроническая венозная недостаточность в практике терапевтов. Учебное пособие. — М.: Митра-Пресс, 2002. — 16 с.
305. Цыгин А. Н., Комарова О. В., Сергеева Т. В., Тимофеева А. Г. и др. Нефротический синдром // Педиатрическая фармакология. -2006. — Т. 3, №5. — С. 41—47.
306. Чепель Э., Хейни М., Мисбах С., Сновден Н. Основы клинической иммунологии. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 416 с.
307. Черешнев В. А., Юшков Б. Г. Патолофизиология. — М.: Вече, 2001. — 704 с.
308. Чиссов В., Трахтенберг А., Колбанов К., Пикин О. Злокачественные опухоли легких // Врач. — 2006. —? 13. — С. 12—19.
309. Чумаков П. М. Функция гена р53: выбор между жизнью и смертью // Биохимия. — 2000. — Т. 65, Вып. 1. — С. 34—47.
310. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма. — М.: Русский врач, 2001. — 143 с.
311. Чучалин А. Г. Российский терапевтический справочник. -М.: ГЭОТАР-МЕД, 2005. — 880 с.
312. Чучалин А. Г., Бобков Е. В. Клиническая диагностика. Руководство для практикующих врачей. — М.: Литтерра, 2006. — 312 с.
313. Шанин В. Ю. Патолофизиология критических состояний. -СПб.:

ЭЛБИ-СПб, 2003. — 436 с.

314. *Шварц Г. Я.* Витамин D и D-гормон. — М.: Анахарсис, 2005. — 152 с.

315. *Шевченко О. П.* Характеристика и клиническое значение белков острой фазы / в кн.: Лабораторная диагностика / под ред. В. В. Долгова, О. П. Шевченко. — М.: Реафарм, 2005. — С. 137- 143.

316. *Шевченко О. П., Праскурничий Е. А., Шевченко А. О.* Метаболический синдром / Российский национальный конгресс кардиологов «Российская кардиология от центра к регионам», Томск, 12—14 октября, 2004. — М., 2004. — 141 с.

317. *Шейман Д. А.* Патифизиология почки. Пер. с англ. / под ред. Ю. В. Наточина. — М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 2001. — 206 с.

318. *Шейман Д. А.* Патифизиология почки. Пер. с англ. — М.: БИНОМ, 1999. — 206 с.

319. *Щербинина С. П., Романова Е. А., Левина А. А. и др.* Динамическое значение комплексного исследования показателей метаболизма железа в клинической практике // Гематология и трансфузиология. — 2005. — №5. — С. 23—28.

320. *Шигина Ю. В.* Иммунология. — М.: РИОР, 2007. — 183 с.

321. *Шиффман Ф. Дж.* Патифизиология крови. Пер. с англ. — М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 2001. — 2000. — 448 с.

322. *Шпиленя Е. С., Левковский Н. С., Левковский С. Н.* Значение коррекции рН мочи в профилактике уролитиаза // Клиническая патифизиология. — 2004. — №2. — С. 12—19.

323. *Штульман Д. Р., Левин О. С.* Нервные болезни. Учебник. -М.: Медицина, 2002. — 464 с.

324. *Шуст Л. Г., Висмонт Ф. И.* Роль альфа-1-антитрипсина в патогенезе гипертермии // Здравоохранение. — 2007. — №12. -С. 14—15.

325. *Щербатых Ю. В.* Психология стресса и методы коррекции. Учебное пособие. — СПб.: Питер, 2008. — 256 с.

326. *Щипков В. П., Кривошеина Г. Н.* Общая и медицинская генетика. — М.: Академия, 2003. — 256 с.

327. *Эберхард-Метцгер К.* История медицины. — М.: Мир книги, 2008. — 48 с.

328. *Эллиот В., Эллиот Д.* Биохимия и молекулярная биология. Пер. с англ. — М.: Изд-во НИИ биомедицинской химии РАМН, 1999. — 373 с.

329. *Ярмоненко С. П., Вайсон А. А.* Радиобиология человека и животных. Учебное пособие. — М.: Высшая школа, 2004. — 549 с.

330. *Agabegi S. S., Derby E.A., Ryer E, Mehta S., Mirarchi A.J.* Step-up to Internal Medicine. — Lippincott Williams and Wilkins, 2004. — 512 p.

331. *Beutler E.B., Collier B.S., Lichtman M.A.* et al. Hematology. Sixth Edition. — New York, 2001. — 1941 p.

332. *Bjerrum L, Larsen J., Kragstrup J.* Increased use of lipid-lowering agents after implementation of clinical guidelines in general practice // *Ugeskr. Laeger.* — 2003. — Vol. 164, N 2. — P. 120—123.

333. *Bloomgarden Z.T.* Developments in diabetes and insulin resistance // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29. — P. 161—167.

334. *Bochner B.S.* Systemic activation of basophils and eosinophils: markers and consequences // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2000. — Vol. 5, N 2. — P. 292—302.

335. *Brouillard P., Vikulla M.* Vascular malformation: localized defects in vascular morphogenesis / *Clin. Genet.* — 2003. — Vol. 63, N 5. -P. 340—351.

336. *Dimopoulos M.A., Ranayiotidis P., Moulopoulos L.A.* et al. Waldenstrom's macroglobulinemia: clinical features, complications and management // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 214—225.

337. *Handbook of Biomaterials Evaluation* // Ed. A.F. von Recum. — N.Y.: Macmillan Publishing Company, 1986. — 611 p.

338. *Hematology: basic principles and practice* / Ed. R. Hofman et al. 3 rd ed. — Churchfull Livingstone, 2000. — 2584 p.

339. *Ibrahim S., Keating M., Do K.A.* et al. CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia // *Blood.* — 2001. — Vol. 98, N 1. — P. 181—186.

340. *Ishiguro A., Suzuki Y., Mito M.* et al. Elevation of serum thrombopoietin precedes thrombocytosis in acute infections / *Br. J. Haematol.* — 2002. — Vol. 116. — P. 612—618.

341. *Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H.* et al. Pathology and genetics of tumors of hemotopoietic and lymphoid tissues. — Lion: IARC Press, 2001. — 357 p.

342. *Larsen J., Andersen M., Bjerrum L.* et al. Insufficient use of lipidlowering drugs and measurement of serum cholesterol among patients with a history of myocardial infarction // *J. Cardiovasc. Risk.* — 2003. — Vol. 10, N 1. — P. 61—64.

343. *Nearman Z.P., Wlodarski M., Jankowska A.M.* et al. Immunogenetic factors determining the evolution of T-cell large granular lymphocytes leukaemia and associated cytopenias / *Br. J. Haematol.* — 2006. — Vol. 136. — P. 237—248.

344. *Pearson T.A.* The undertreatment of LDL-cholesterol: addressing the challenge // *Int. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 74, N 1. — P. 23—28.

345. *Pearson TC.* The risk of thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera // *Semin. Oncol.* — 2002. — Vol. 29. — Suppl. 10. — P. 16—21.

346. *Pileri S.A., Ascani S., Leoncini L.* et al. Nodgkin's lymphoma: the pathological viewpoint // *J. Clin. Pathol.* — 2002. — Vol. 55 -P. 162—176.

347. *Pitiphat W.* Plasma C-reactive protein in early pregnancy and preterm delivery // *Am. J. Epidemiol.* — 2005. — Vol. 162, N 11. — P. 1108—1113.

348. *Robak T.* Monoclonal antibodies in the treatment of autoimmune cytopenias / *Eur. J. Hematol.* — 2004. — Vol. 72. — P. 79—88.

349. *Summerskill W.S., Pope C.* An exploratory qualitative study of the barriers to secondary prevention in the management of coronary heart disease // *Family Pract.* — 2002. — Vol. 19, N 6. — P. 605—610.

350. *Ujita K., Ohno K., Hashiguchi M.* et al. Drug use evaluation of antidyslipidemic agents at a community hospital in Japan // *Yakugaku Zasshi.* — 2002. — Vol. 122, N 7. — P. 499—506.